

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Hemoterapia e hemovigilância**

**Mariana Costa Leitão Cabedal**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Hemoterapia e hemovigilância**

**Mariana Costa Leitão Cabedal**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva,  
Professora Auxiliar da FFULisboa**

**2019**



## Resumo

O sangue é um constituinte complexo do corpo humano que, devido à diversidade de funções que desempenha, é essencial à vida. Quando se verifica uma diminuição de um componente sanguíneo, quer por perda ou por diminuição da sua produção, pode ser necessário repô-lo. Apesar das tentativas de desenvolvimento de um substituto do sangue humano, ainda não foi possível gerar artificialmente um produto tão completo e eficaz. Assim, a utilização de sangue e componentes sanguíneos está limitada à transfusão de sangue de outros indivíduos.

Em Portugal, o sangue utilizado em transfusão é exclusivamente proveniente de dádivas benévolas, voluntárias e não remuneradas. De modo a salvaguardar a segurança do dador e do recetor, estão estabelecidos critérios de aceitação de dadores. A segurança do recetor depende principalmente da garantia da compatibilidade sanguínea e da ausência de infeções transmitidas por transfusão. Deste modo, todas as unidades de sangue doado são analisadas antes de serem processadas.

Atualmente, a utilização de sangue total é pouco comum. Em vez disso, o sangue é separado em componentes, que podem ser utilizados individualmente. Isto permite transfundir apenas o componente necessário para cada situação, maximizando o rendimento de cada unidade de sangue colhido. Através do processamento do sangue total é possível obter hemocomponentes (plasma, crioprecipitado, concentrados eritrocitários e concentrados plaquetários) e hemoderivados. Os hemoderivados são produtos obtidos industrialmente a partir do fracionamento de grandes quantidades de plasma, enquanto os hemocomponentes são obtidos a partir do processamento de cada unidade de sangue total.

Em situações excecionais, o dador e o recetor podem ser a mesma pessoa. A isto chama-se transfusão autóloga. Este tipo de transfusão é realizada em cirurgias em que ocorrem grandes perdas de sangue e é especialmente útil quando é difícil encontrar sangue compatível.

Com o objetivo de otimizar a segurança transfusional, foram criados sistemas de hemovigilância em vários países. Através da notificação das reações e incidentes adversos relacionados com o processo transfusional, é possível aprender a partir da experiência anterior. A cooperação entre os vários países é fundamental para a melhoria contínua dos processos e obtenção de resultados cada vez melhores nesta área.

**Palavras-chave:** Sangue, Transfusão, Hemoderivados, Hemovigilância

## Abstract

The blood is a complex component of the human body which, due to the diversity of functions performed, is essential to life. When there is a decrease in a blood component, either because of loss or defective production, it might have to be replaced. Despite the attempts to develop a substitute to human blood, it has not yet been possible to artificially generate such a complete and effective product. Therefore, the use of blood and blood components is limited to the transfusion of blood from other individuals.

In Portugal, blood used for transfusion comes exclusively from benevolent, voluntary and unpaid donations. In order to safeguard both donor and recipient safety, there are criteria for donor acceptance. The receptor's safety depends mainly on ensuring blood compatibility and the absence of transfusion-transmitted infections. Therefore, all donated blood units are analyzed before being processed.

Nowadays, the use of whole blood is uncommon. Instead, blood is separated into components, which can be used individually. This enables the transfusion of only the needed component, maximizing the yield of each collected blood unit. Through the processing of whole blood, it is possible to obtain hemocomponents (plasma, cryoprecipitate, erythrocyte concentrates and platelet concentrates) and plasma derivatives. Plasma derivatives are products obtained industrially from the fractionation of large amounts of plasma, while hemocomponents are obtained from the processing of each unit of whole blood.

In exceptional situations, the donor and the receptor may be the same person. This is called autologous transfusion. This type of transfusion is performed in surgeries in which major blood loss occurs and is especially useful when it is difficult to find compatible blood.

In order to optimize transfusion safety, hemovigilance systems have been created in many countries. By reporting adverse reactions and events related to the transfusional process, it is possible to learn from previous experience. Cooperation between the various countries is fundamental to the continuous improvement of processes and to obtain increasingly better results in this area.

**Keywords:** Blood, Transfusion, Plasma derivatives, Hemovigilance

## Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, pela dedicação e disponibilidade mostradas desde o primeiro dia e por todas as sugestões, correções e apoio ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, Carlos e Virgínia, por serem os melhores do mundo e por fazerem sempre os possíveis e os impossíveis por mim.

À minha irmã Joana, por estar sempre presente e por ser a pessoa que melhor me compreende.

Às amigas Ana Sofia Tetino, Mónica Carona, Sara Dionísio e Sofia Ferreira, por alegrarem os meus dias e por serem as melhores amigas que a faculdade me podia ter dado.

À Mariana Malcata, por me acompanhar desde sempre em todas as ocasiões e pelas partilhas diárias durante estes últimos cinco anos.

E a todos aqueles que, de alguma forma, marcaram o meu percurso académico.

## Abreviaturas, siglas e acrónimos

|        |  |
|--------|--|
| Ac     | Anticorpo  |
| AGH    | Antiglobulina humana   |
| Ag HBs | Antigénio de superfície do vírus da hepatite B                                   |
| CE     | Concentrado eritrocitário  |
| ChLIA  | <i>Chemiluminescent Immunoassay</i>  |
| CID    | Coagulação intravascular disseminada   |
| CMV    | Citomegalovírus  |
| CP     | Concentrado plaquetário <i>standard</i>  |
| CUP    | Concentrado unitário de plaquetas  |
| dL     | Decilitro  |
| EIA    | <i>Enzyme immunoassay</i>  |
| ELISA  | <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>   |
| FDA    | <i>Food and Drug Administration</i>  |
| FvW    | Fator de von Willebrand  |
| g      | Grama  |
| HLA    | Antigénio leucocitário humano  |
| HTLV   | Vírus T-linfotrópico humano  |
| IAI    | Identificação de anticorpos irregulares  |
| IgG    | Imunoglobulina G   |
| IHN    | <i>International Hemovigilance Network</i>                                       |
| IM     | Intramuscular  |
| IPST   | Instituto Português do Sangue e da Transplantação                                |
| ISBT   | <i>International Society of Blood Transfusion</i>                                |
| ISTARE | <i>International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events</i> |
| IV     | Intravenosa  |
| kg     | Quilograma   |
| L      | Litro  |
| mL     | Mililitro  |
| OMS    | Organização Mundial de Saúde   |



|       |  |
|-------|--|
| PAI   | Pesquisa de anticorpos irregulares                 |
| PCR   | <i>Polymerase Chain Reaction</i>                   |
| PFC   | Plasma fresco congelado                            |
| PTT   | Púrpura trombocitopénica trombótica                |
| PRP   | Plasma rico em plaquetas                           |
| RNA   | Ácido ribonucleico                                 |
| SAGM  | <i>Saline-Adenine-Glucose-Mannitol</i>             |
| SPHv  | Sistema Português de Hemovigilância                |
| TACO  | <i>Transfusion-associated Circulatory Overload</i> |
| TAN   | Teste do ácido nucleico                            |
| TP    | Tempo de protrombina                               |
| TRALI | <i>Transfusion-associated Lung Injury</i>          |
| TTPA  | Tempo de tromboplastina parcial ativada            |
| VHB   | Vírus da hepatite B                                |
| VHC   | Vírus da hepatite C                                |
| VIH   | Vírus da imunodeficiência humana                   |
| °C    | Graus Celcius                                      |

## Índice:

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1       | Introdução.....  | 9  |
| 2       | Objetivos .....  | 10 |
| 3       | Materiais e Métodos .....                                | 11 |
| 4       | Sangue: Composição .....                                 | 12 |
| 4.1     | Eritrócitos .....  | 12 |
| 4.1.1   | Grupos Eritrocitários .....                              | 12 |
| 4.1.1.1 | Sistema ABO .....  | 13 |
| 4.1.1.2 | Sistema <i>Rhesus</i> (Rh) .....                         | 14 |
| 4.1.1.3 | Outros Sistemas Eritrocitários .....                     | 15 |
| 4.2     | Leucócitos.....  | 17 |
| 4.3     | Plaquetas .....  | 17 |
| 4.4     | Plasma.....  | 18 |
| 5       | Colheita de Sangue.....                                  | 19 |
| 5.1     | Seleção do Dador.....                                    | 20 |
| 6       | Análise do Sangue Doador: Testes Pré-Transfusionais..... | 22 |
| 6.1     | Testes Serológicos .....                                 | 22 |
| 6.2     | Fenotipagem ABO e RhD.....                               | 23 |
| 6.3     | Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI) .....           | 24 |
| 6.4     | Identificação de Anticorpos Irregulares (IAI) .....      | 25 |
| 6.5     | Provas de Compatibilidade .....                          | 26 |
| 7       | Processamento do Sangue Doador .....                     | 28 |
| 8       | Hemoterapia .....  | 30 |
| 8.1     | Sangue Total .....                                       | 30 |
| 8.2     | Hemocomponentes .....                                    | 31 |
| 8.2.1   | Concentrados Eritrocitários.....                         | 31 |
| 8.2.2   | Concentrados Plaquetários .....                          | 32 |
| 8.2.3   | Plasma e Crioprecipitado .....                           | 32 |
| 8.3     | Hemoderivados .....                                      | 33 |
| 8.3.1   | Albumina.....  | 34 |
| 8.3.2   | Imunoglobulinas.....                                     | 34 |
| 8.3.3   | Fatores de coagulação .....                              | 35 |
| 8.3.4   | Outros hemoderivados.....                                | 36 |
| 8.3.5   | Hemoderivados em Portugal .....                          | 36 |
| 9       | Transfusão Autóloga .....                                | 38 |
| 10      | Hemovigilância .....                                     | 40 |
| 10.1    | Complicações Transfusionais .....                        | 40 |
| 10.2    | Sistema Português de Hemovigilância .....                | 41 |
| 10.3    | Hemovigilância no Mundo .....                            | 42 |
| 11      | Conclusões e Perspetivas .....                           | 44 |
|         | Referências Bibliográficas .....                         | 45 |

## Índice de Figuras:

|   |    |
|---|----|
| Figura 1- Antígenos e anticorpos do sistema ABO ..... | 14 |
|---|----|

## Índice de Tabelas:

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Critérios de elegibilidade de dadores ..... | 20 |
| Tabela 2 - Compatibilidade no sistema ABO.....         | 27 |

# 1 Introdução

A Hemoterapia, também conhecida em Portugal como Imunohemoterapia, é uma especialidade médica que se dedica à medicina transfusional e ao diagnóstico e tratamento de coagulopatias (1). As atividades desenvolvidas nesta área têm por base a utilização de sangue proveniente de doadores para fins terapêuticos.

O sangue é responsável por diversas funções essenciais à sobrevivência humana, entre as quais se destaca o transporte de oxigénio e de nutrientes aos tecidos (2). Assim, a transfusão de sangue revolucionou a medicina moderna, permitindo tratar doentes com situações clínicas variadas e muitas vezes em risco de vida (3).

O principal objetivo dos especialistas de imunohemoterapia é assegurar a otimização da utilização do sangue, através da disponibilização do componente sanguíneo adequado para cada situação clínica, com a garantia da máxima segurança e eficácia (3) (4). A obtenção de componentes sanguíneos a partir das unidades de sangue doado é o resultado de uma sequência de etapas que constituem a cadeia transfusional. Esta cadeia inclui a seleção de doadores, a colheita de sangue, a análise e processamento do sangue doado, e o armazenamento, distribuição e administração dos componentes.

Apesar dos esforços para minimizar os riscos imunológicos e infecciosos (3), a utilização de sangue humano acarreta sempre a possibilidade de ocorrência de complicações transfusionais. Com o objetivo de aumentar a segurança transfusional, foram criados sistemas de hemovigilância. A hemovigilância é importante para identificar reações e incidentes adversos relacionados com qualquer etapa da cadeia e prevenir a sua recorrência, contribuindo para o aumento da segurança, eficácia e eficiência transfusional (5).

## **2 Objetivos**

Este trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre a utilização de sangue para fins terapêuticos (hemoterapia) e sobre a importância da hemovigilância.

Serão abordados vários tópicos relacionados com o tema, nomeadamente: descrição da composição do sangue e principais grupos eritrocitários, processo de colheita de sangue e critérios de seleção de doadores, resumo de todo o processo a que o sangue é submetido desde a colheita até à administração de componentes sanguíneos, indicações para a utilização dos diversos hemocomponentes e hemoderivados, principais complicações transfusionais e estratégias de hemovigilância em Portugal e no mundo.

### 3 Materiais e Métodos

A pesquisa para a realização desta revisão da literatura foi baseada principalmente em recursos eletrónicos. Numa fase inicial, foi realizada uma pesquisa geral sobre o tema com o objetivo de definir os capítulos a abordar e, posteriormente, foram feitas pesquisas específicas, com recurso a palavras-chave para cada tema. Alguns dos termos pesquisados foram “grupos eritrocitários”, “dádiva de sangue”, “análise de sangue doado”, “separação de componentes sanguíneos”, “hemoterapia”, “hemoderivados” e “hemovigilância”.

Foram consultados livros de histologia, imunologia e hematologia para reunir conceitos básicos sobre a constituição e funções do sangue. A restante pesquisa baseou-se maioritariamente em *websites* e publicações de instituições reconhecidas a nível nacional e internacional (por exemplo: Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST), *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), Direção-Geral de Saúde (DGS), Organização Mundial de Saúde (OMS), Sistema Português de Hemovigilância (SPHv) e *International Haemovigilance Network* (IHN)). Foram também consultados artigos científicos, legislação portuguesa e europeia, Resumos das Características dos Medicamentos de medicamentos hemoderivados, e outras fontes consideradas pertinentes.

Não foram aplicados critérios de exclusão quanto ao idioma durante a pesquisa, mas apenas foram utilizadas fontes em inglês, português de Portugal e português do Brasil. Foram incluídas um total de 95 referências bibliográficas. O texto foi redigido ao abrigo do novo acordo ortográfico.

## 4 Sangue: Composição

O sangue é um tecido conjuntivo especializado que se apresenta no estado líquido. Circula por todo o corpo, através dos vasos sanguíneos que constituem o aparelho circulatório, e mantém-se num movimento unidirecional graças às contrações rítmicas do coração (6).

O sangue é responsável, entre outras funções, pelo transporte de oxigénio e nutrientes aos tecidos e dos produtos de excreção aos seus locais de eliminação, pelo transporte de células e anticorpos para o combate de infeções e pela regulação da temperatura corporal (2).

Consiste numa suspensão de elementos figurados (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) num fluido, o plasma. Num adulto saudável, o volume ocupado pelo sangue corresponde a cerca de 7% do peso corporal ou 70 mL/kg. Isto significa que um indivíduo com 70kg de peso terá aproximadamente 5L ( $70 \text{ mL/kg} \times 70 \text{ kg} = 4900\text{mL}$ ) de sangue (7).

### 4.1 Eritrócitos

Os eritrócitos, também chamados de hemácias ou glóbulos vermelhos, são os elementos figurados mais abundantes do sangue (7). O volume relativo ocupado por estas células no sangue é denominado hematócrito e varia com a idade e o sexo. Em adultos, os valores de referência são de  $0,45 \pm 0,05$  (L/L) em homens e de  $0,41 \pm 0,05$  (L/L) em mulheres (8), o que equivale a quase metade do volume sanguíneo total.

Os eritrócitos são células anucleadas, em forma de disco bicôncavo, ricas em hemoglobina (6). A hemoglobina é o pigmento que confere a cor vermelha aos eritrócitos e, consequentemente, ao sangue (2). Para além da conferência de cor, a hemoglobina é também caracterizada pela sua capacidade de ligação ao oxigénio e ao dióxido de carbono, o que a torna a principal transportadora destes gases no organismo (6). É uma metaloproteína constituída por quatro cadeias polipeptídicas (globinas) ligadas a quatro grupos heme, cada um destes formado por um átomo de ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e quatro anéis pirrólicos. Os níveis normais de hemoglobina em adultos são  $16 \pm 2$  g/dL em homens e  $14 \pm 2$  g/dL em mulheres (9).

#### 4.1.1 Grupos Eritrocitários

Os eritrócitos apresentam na sua membrana proteínas, glicoproteínas e glicolípidos. Estas moléculas constituem os antígenos de superfície dos eritrócitos e podem apresentar polimorfismos que são detetados por anticorpos. Estas variações são hereditárias, sendo resultantes de vários mecanismos ao nível dos genes, tais como mutações, *crossing-over* desigual, conversão génica e *splicing* alternativo de RNA (10).

Os diferentes antígenos presentes na superfície das células correspondem aos diferentes grupos sanguíneos. Quando da descoberta dos primeiros antígenos, a sua denominação era feita alfabeticamente (ex: ABO, MNS, P) ou era-lhes dado o nome da pessoa que produziu um anticorpo contra eles (ex: Duffy, Diego). Em 1980, foi criado o *ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens*, com a finalidade de padronizar a terminologia dos grupos sanguíneos. Com esta terminologia, cada antígeno é representado por um número de identificação e está categorizado num sistema, coleção ou série (11).

O número de identificação de cada antígeno é constituído por 6 dígitos. Os primeiros três dígitos representam o sistema, coleção ou série. Os segundos três identificam o antígeno. Cada sistema é também identificado por um símbolo alfabético (10). Atualmente, o *ISBT Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Terminology* considera 36 sistemas (001-036), cinco coleções (205, 207, 208, 210 e 213) e duas séries (700 para antígenos de incidência baixa e 901 para antígenos de incidência alta) (12).

Os eritrócitos de um indivíduo contêm à sua superfície antígenos correspondentes ao seu grupo sanguíneo. Já o soro desse indivíduo terá anticorpos que identificam e se combinam com os antígenos de outros tipos (13). Quando o sistema imunitário encontra um antígeno que não está presente nas células do próprio organismo, ele inicia um ataque contra esse antígeno. Após um primeiro contacto com o antígeno estranho, o organismo produz células de memória (o indivíduo fica aloimunizado). Assim, se for feita uma transfusão em que o sangue do dador pertence a um grupo diferente do recetor e este já estiver aloimunizado, os anticorpos presentes no soro do recetor reconhecem os antígenos estranhos presentes nos eritrócitos recebidos. Isto resulta em reações hemolíticas transfusionais, que podem ser fatais para o recetor.

#### **4.1.1.1 Sistema ABO**

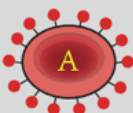
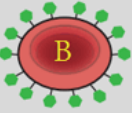
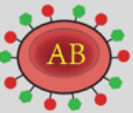
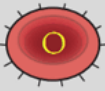






O sistema ABO foi o primeiro sistema a ser descoberto, no início do século XX, pelo cientista austríaco Karl Landsteiner. Ainda hoje, este é o sistema mais importante em medicina transfusional, pois os seus antígenos são os mais imunogénicos de todos os antígenos de grupos sanguíneos (11).

Este sistema classifica o sangue humano de acordo com a presença ou ausência dos antígenos A e B. Estes antígenos de superfície dos eritrócitos são herdados obedecendo às leis de Mendel, com a presença de antígenos A e B sendo dominantes perante a sua ausência (10).

Os antígenos deste sistema são glúcidos. São codificados por um locus genético, o locus ABO (9q34.1-q34.2), que tem três formas alélicas: A, B e O. Os alelos A e B codificam enzimas

glicosiltransferases que produzem os antígenos A e B, respectivamente. O alelo O codifica uma enzima sem função, e por isso não é produzido nenhum dos antígenos (11).

Cada indivíduo pertence a um dos quatro grupo possíveis – A, B, AB ou O – consoante os antígenos que os seus eritrócitos apresentem à superfície. No sangue de cada pessoa circulam anticorpos contra os antígenos que os seus eritrócitos não possuem (Figura 1). Estes anticorpos são chamados de ocorrência natural pois são produzidos em resposta a estímulos ambientais – antígenos semelhantes aos antígenos A e B que existem em bactérias, vírus e substâncias que são ingeridas ou inaladas. A produção dos anticorpos começa depois do nascimento e estes são detetáveis por volta dos 3-6 meses de idade. Ao contrário dos anticorpos contra antígenos dos restantes sistemas, os anticorpos anti-A e anti-B estão presentes no soro dos indivíduos sem ter havido exposição prévia aos antígenos e consequente aloimunização (14).

|                                  | Grupo A   | Grupo B   | Grupo AB  | Grupo O  |
|----------------------------------|---|---|---|--|
| <b>Tipo de eritrócito</b>        |                 |                 |                      |                      |
| <b>Anticorpos no plasma</b>      | <br>Anti-B     | <br>Anti-A     | Nenhum  | <br>Anti-A e Anti-B |
| <b>Antígenos nos eritrócitos</b> | <br>Antígeno A | <br>Antígeno B | <br>Antígenos A e B | Nenhum   |

**Figura 1-** Antígenos e anticorpos do sistema ABO [Adaptado de (15)]

#### 4.1.1.2 Sistema *Rhesus* (Rh)

O sistema Rh foi o quarto a ser identificado e é o segundo mais importante em medicina transfusional, a seguir ao ABO (11). É o mais complexo de todos os sistemas sanguíneos, devido à sua variedade de antígenos. Atualmente, conta com 55 antígenos identificados (12), entre os quais se destacam cinco por serem os mais significativos (D, c, E, e, C) (11).

O primeiro antígeno a ser descoberto e o clinicamente mais importante é o D (004001) (10). Este antígeno é uma grande proteína presente na membrana celular do eritrócito, codificada pelo gene *RHD*. Algumas pessoas possuem uma versão do gene que não produz o



antigénio, e por isso a proteína RhD está ausente dos seus eritrócitos (11). Os fenótipos possíveis são então RhD-positivo e RhD-negativo.

Ao contrário do sistema ABO, os anticorpos anti-Rh não são de ocorrência natural. Para que o sangue de um indivíduo RhD-negativo possua estes anticorpos, é necessário que tenha havido exposição a eritrócitos RhD-positivos (16). A produção de anticorpos anti-Rh, denominada aloimunização, pode ocorrer quando é feita uma transfusão de sangue incompatível ou numa gravidez em que a mãe é RhD-negativo e o bebé RhD-positivo, pois durante o parto há passagem de sangue fetal para a circulação materna. Por este motivo, o sistema RhD é de extrema importância em obstetrícia, visto que é a principal causa de doença hemolítica do recém-nascido (11).

#### **4.1.1.3 Outros Sistemas Eritrocitários**

Apesar de os sistemas ABO e Rh serem os mais importantes em medicina transfusional devido à imunogenicidade dos seus antigénios, existem anticorpos contra antigénios de outros sistemas sanguíneos que também são clinicamente significativos devido à sua capacidade de causar reações hemolíticas transfusionais e doença hemolítica do recém-nascido. São de salientar os seguintes:

##### **Sistema Kell (KEL)**

O sistema Kell é um sistema complexo, constituído por 36 antigénios (12). Estes antigénios são altamente imunogénicos, sendo os terceiros mais potentes a desencadear uma reação imune, depois dos ABO e Rh. Incompatibilidades ao nível deste sistema podem causar reações transfusionais e doença hemolítica do recém-nascido (11).

Existem dois principais genes alélicos, codominantes, que codificam dois antigénios importantes – K e k – os quais diferem em apenas um aminoácido (11). O antigénio k é o mais comum, com incidência alta em todas as populações (17) e o K é o mais imunogénico.

Os anticorpos mais comuns são os anti-K. Geralmente são IgGs que podem ser responsáveis por reações hemolíticas transfusionais severas (10). No entanto, como mais de 90% dos dadores são K-negativos, não é difícil encontrar sangue compatível para pacientes com anti-K (17).

### **Sistema Duffy (FY)**

O sistema Duffy é constituído por 5 antígenos: Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Fy<sup>3</sup>, Fy<sup>5</sup>, Fy<sup>6</sup> (12). Os antígenos Fy são cerca de 40 vezes menos imunogénicos que os K (17). Os anticorpos formados contra estes antígenos são principalmente IgGs e são responsáveis por reações transfusionais e doença hemolítica do recém nascido (11).

O gene *ACKRI*, que codifica os antígenos Duffy, possui dois principais alelos codominantes, que codificam os antígenos Fy<sup>a</sup> e Fy<sup>b</sup>, os quais diferem em apenas um aminoácido (11).

A glicoproteína Duffy foi identificada como sendo o recetor do parasita *Plasmodium vivax*, responsável pela malária. Isto explica a predominância do fenótipo Fy(a-b-) em populações africanas, pois a ausência dos antígenos confere resistência contra a malária. Por outro lado, este fenótipo é muito raro em pessoas brancas (17).

### **Sistema Kidd (JK)**

O sistema Kidd é constituído por 3 antígenos: Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup> e Jk<sup>3</sup> (12). Os antígenos Jk<sup>a</sup> e Jk<sup>b</sup> são os produtos dos principais alelos codominantes do gene *SLC14A1* (*JK*).

A glicoproteína Kidd é responsável pelo transporte de ureia através da membrana celular do eritrócito. É também expressa ao nível do rim, onde contribui para a manutenção da concentração de ureia elevada necessária para a formação de urina (11).

Na ausência de antígenos Kidd (fenótipo Jk(a-b-)), o movimento de ureia é equivalente a difusão passiva, o que corresponde a uma velocidade de influxo cerca de 1000 vezes inferior à normal. Este fenótipo, que torna as células resistentes à lise em soluções de ureia, é raro na maioria das populações (17).

Os anticorpos contra os antígenos Kidd são normalmente difíceis de detetar. Podem ser IgG (mais frequente) ou IgM, e são uma causa significativa de reações hemolíticas transfusionais tardias. Podem também originar doença hemolítica do recém-nascido, mas a sua gravidade tende a ser ligeira (11).

### **Sistema MNS**

O sistema MNS foi o segundo a ser descoberto. É um sistema complexo, constituído por 49 antígenos (12), de entre os quais os mais comuns são os M, N, S e s.

Os antígenos M e N estão localizados na glicoforina A, uma sialoglicoproteína codificada pelo gene *GYP A*; os antígenos S e s estão localizados na glicoforina B, codificada pelo gene *GYP B* (18). Existe ainda um terceiro gene, *GYP E*, localizado junto ao *GYP B*, que parece estar

envolvido na produção de alelos variantes. As glicoforinas A e B são recetores de citocinas, bactérias, vírus e do parasita causador de malária *Plasmodium falciparum*.

Reações transfusionais e doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade de sistema MNS não são comuns, mas são potencialmente severas. São principalmente causadas por anticorpos anti-S. Anticorpos anti-M são relativamente comuns mas não são considerados causadores de nenhuma destas situações (11).

## **4.2 Leucócitos**

Os leucócitos, ou glóbulos brancos, são uma família de células formada por neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos (7). São células muito menos abundantes que os eritrócitos, representando apenas 1% do volume sanguíneo (2).

A sua principal função é defender o organismo contra infeções, destruindo e removendo tudo o que identificam como material estranho (7). Para que isso aconteça, têm a capacidade de sair rapidamente dos vasos sanguíneos, por diapedese, para se concentrarem nos tecidos lesionados ou infetados (6) quando são chamados ao local. A migração dos leucócitos é induzida por um gradiente de concentração de citocinas (quimiocinas) e é denominada quimiotaxia (19).

Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos compõem um grupo chamado granulócitos. Este nome provém dos grânulos que estas células apresentam no seu citoplasma. Os granulócitos apresentam núcleo lobulado e, por isso, são também chamados de leucócitos polimorfonucleares. Os linfócitos e os monócitos enquadram o grupo dos leucócitos com núcleo não lobulado, sendo chamados de mononucleares (19).

## **4.3 Plaquetas**

As plaquetas são os elementos figurados que apresentam menores dimensões. Consistem em pequenos fragmentos citoplasmáticos de células gigantes - os megacariócitos - e por isso não são consideradas verdadeiras células (2).

As plaquetas desempenham um papel fundamental na hemostase, isto é, na interrupção de hemorragias. Quando a parede de um vaso sanguíneo está danificada e há possibilidade de extravasamento de sangue, as plaquetas reúnem-se no local, aderem ao endotélio e formam um tampão plaquetário inicial e temporário. Seguidamente é ativado o mecanismo de coagulação sanguínea, que resulta na formação de uma rede permanente de fibrina (7).

#### **4.4 Plasma**

O plasma é o componente líquido do sangue. É constituído principalmente por água (90%), na qual estão dissolvidos outros compostos: proteínas (8%), sais inorgânicos (1%), lípidos (0,5%), glucose (0,1%) e outros componentes menores (20). A principal função do plasma é o transporte de células, nutrientes e proteínas através do corpo (2).

As principais proteínas presentes no plasma são a albumina, globulinas e proteínas como a protrombina e o fibrinogénio, que são essenciais no processo de coagulação (6). As proteínas plasmáticas são ainda responsáveis pela manutenção da pressão osmótica, que regula a distribuição de fluido entre o plasma e o líquido extracelular e garante que o sangue se mantém em circulação (20).

## 5 Colheita de Sangue

Devido à complexidade da constituição do sangue, a medicina não conseguiu até hoje encontrar um substituto eficaz para o sangue humano (21). O sangue e componentes sanguíneos utilizados para fins terapêuticos são provenientes de dádivas de sangue benévolas, voluntárias e não remuneradas por parte dos cidadãos. Em Portugal, as dádivas podem ser realizadas nos Centros de Sangue e Transplantação de Lisboa, Coimbra e Porto, nos Serviços de Imunohemoterapia hospitalares e nos locais onde se efetuam brigadas móveis de colheita de sangue (22).

Existem duas formas de dádivas possíveis: sangue total e por aférese. A dádiva de sangue total é a mais comum. Consiste na colheita de cerca de 450 mL de sangue para um saco de plástico simples ou sistema de sacos múltiplos contendo anticoagulante (23). O sangue total pode ser posteriormente separado, permitindo que os diferentes componentes sejam utilizados quando apenas é requerido um componente específico (7). Este tipo de colheita dura entre dez e doze minutos (24). A dádiva por aférese consiste na obtenção de componentes sanguíneos pré-determinados (eritrócitos, plaquetas ou plasma) a partir do sangue total que é inicialmente colhido. Com esta técnica, o sangue é separado mecanicamente por um equipamento automático e é feita a reinfusão dos componentes não pretendidos (21). Este processo é mais demorado do que a colheita de sangue total, podendo durar entre 45 e 90 minutos (24). A sua vantagem é a obtenção de várias unidades de um componente de uma só vez (21).

O primeiro passo para efetuar uma dádiva é dirigir-se a um dos locais de colheita e fazer a inscrição. Para tal, é necessário ser portador de um documento de identificação. Antes da dádiva, os candidatos a dadores recebem material didático com informações sobre a natureza essencial do sangue, o processo de dádiva, os componentes sanguíneos derivados das dádivas e os benefícios para os doentes (25). Seguidamente é preenchido um questionário pré-dádiva, com algumas perguntas sobre doenças anteriores, uso de medicação, viagens recentes e outros fatores que podem comprometer a dádiva segura. Depois, a pessoa é encaminhada para uma pequena consulta médica, onde é feito um exame médico sumário. São avaliados parâmetros como peso, altura, pressão arterial, frequência cardíaca e nível de hemoglobina. De seguida é realizada a colheita de sangue por profissionais especializados. Após a dádiva, é aconselhado que se permaneça alguns minutos em repouso e é oferecida uma refeição ligeira (24).

De forma a minimizar o risco de transmissão de doenças infecciosas e a evitar quaisquer efeitos prejudiciais resultantes da dádiva, torna-se necessário garantir a máxima qualidade e segurança do sangue e componentes doados. Para tal, todos os dadores devem cumprir os

requisitos estabelecidos relativamente à elegibilidade para dádiva, e todas as dádivas são posteriormente analisadas (26).

### 5.1 Seleção do Dador

Qualquer pessoa que se apresente num serviço de sangue e declare ser sua vontade doar sangue é considerada um candidato a dador. Dador de sangue é, de acordo com o Estatuto do Dador de Sangue, “aquele que, depois de aceite clinicamente, doa benevolmente e de forma voluntária parte do seu sangue para fins terapêuticos”. Compete aos serviços de sangue assegurar o cumprimento de todos os critérios de elegibilidade para a dádiva (27).

O estabelecimento de critérios de aceitação de dadores tem como objetivo a proteção tanto do dador como do recetor. O dador tem de ser saudável, ter hábitos de vida saudáveis e estar dentro dos limites permitidos de idade, peso e nível de hemoglobina (Tabela 1).

**Tabela 1 - Critérios de elegibilidade de dadores** [Adaptado de (25)]

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Idade</b>       | 18 a 65 anos (primeira dádiva até aos 60 anos)   |
|                    | A aceitação de dadores pela primeira vez com mais de 60 anos fica ao critério do médico do serviço de sangue |
|                    | Dadores com mais de 65 anos necessitam de autorização do médico do serviço de sangue, concedida anualmente   |
| <b>Peso</b>        | $\geq 50$ kg   |
| <b>Hemoglobina</b> | Mulher $\geq 125$ g/L  |
|                    | Homem $\geq 135$ g/L   |

A limitação de peso impede o dador de doar mais de 13% do seu volume de sangue, de modo a minimizar o risco de reações vasovagais, que são responsáveis por síncope. A garantia dos níveis mínimos de hemoglobina assegura que o recetor recebe a quantidade adequada de hemoglobina (mínimo 40g por unidade) e que o dador não fica anémico (28). Para além destes requisitos, é aconselhado que as dádivas sejam feitas com intervalos de quatro meses nas mulheres e de três meses nos homens (22).

De modo a otimizar todo o processo de dádiva, o dador deve ter alguns cuidados antes e depois da dádiva. No dia anterior e no próprio dia deve reforçar a hidratação e evitar grandes períodos de exposição solar. Não deve fazer uma refeição abundante antes da dádiva, mas não

deve estar em jejum. Após a dádiva, deve continuar a hidratar-se e a evitar a exposição solar, e deve evitar o exercício físico no dia da dádiva (29).

Para além dos critérios de elegibilidade, existem também critérios de exclusão de candidatos a dadores, que podem ser definitivos ou temporários.

Os dadores são suspensos definitivamente se for observado algum dos critérios de exclusão previstos no Decreto-Lei nº 185/2015, de 2 de setembro. São exemplos de situações passíveis de suspensão definitiva: doenças cardiovasculares, doenças malignas, algumas doenças infecciosas, recetores de transfusões a partir de 1980, comportamento sexual de risco, utilizadores de drogas por via IV ou IM e diabéticos insulínodospendentes (25).

A suspensão temporária de candidatos a dadores é feita de acordo com critérios de suspensão que são enumerados no mesmo Decreto-Lei. Pode ser devida a:

- **Infeções:** após doença infecciosa, os candidatos a dadores devem ser suspensos por um período mínimo de duas semanas após a data de recuperação clínica total. No entanto, a duração da suspensão depende do tipo de infeção, podendo em alguns casos chegar aos três anos;
- **Exposição ao risco de contrair infeção transmissível por transfusão:** algumas situações, como exames endoscópicos, intervenções cirúrgicas, tatuagem ou *body piercing*, exposição acidental a sangue sobre mucosas ou picadas de agulha, que colocam o dador em risco de contrair infeções que podem ser transmitidas ao recetor, obrigam a suspensão durante seis meses;
- **Vacinação:** após a administração de vacinas, aplica-se um período de suspensão entre quatro semanas e um ano. Para algumas vacinas não é necessária suspensão, se o dador se encontrar bem;
- **Situações epidemiológicas especiais:** por exemplo surtos de doença, obrigam a suspensão cuja duração depende da situação em causa;
- **Outras suspensões temporárias:** outras situações, como gravidez, pequenas cirurgias, tratamentos dentários e medicação exigem, também, suspensão temporária.

Sempre que se verifique uma situação que impeça a dádiva, deve ser explicado ao candidato a razão pela qual esta não poderá ser efetuada. Os candidatos têm também o direito de mudar de ideias em relação à dádiva e de se retirarem ou autoexcluírem a qualquer momento do processo (25).

## 6 Análise do Sangue Doador: Testes Pré-Transfusionais

Quando é feita a colheita de sangue, é retirada uma amostra de cerca de 40 mL para que sejam feitas análises. Estas análises incluem testes para doenças infecciosas, fenotipagem ABO e RhD e pesquisa e identificação de anticorpos irregulares (23).

Se os resultados das análises revelarem alguma anomalia importante para a saúde do doador, este é informado pelo serviço de sangue acerca da situação (25), para que possa consultar um médico e prosseguir com o tratamento adequado.

### 6.1 Testes Serológicos

A detecção de doenças infecciosas no doador, que podem ser transmitidas ao receptor através de transfusão, é feita através de testes serológicos. A presença de infecções determina a suspensão do doador e inutilização do sangue colhido. A legislação europeia exige que todas as unidades de sangue colhidas (incluindo as unidades para transfusão autóloga) sejam analisadas para detetar a presença de hepatite B, hepatite C, VIH1 e VIH2. Podem, no entanto, ser necessárias análises adicionais para componentes, dadores ou situações epidemiológicas específicas (26).

A detecção de hepatite B pode ser feita através de três métodos: pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (Ag HBs), pesquisa de anticorpos para o *core* do vírus (Ac anti-HBc) e teste do ácido nucleico (TAN) para o vírus da hepatite B (VHB). A pesquisa de Ag HBs pode ser realizada com recurso às técnicas *Enzyme immunoassay* (EIA) ou *Chemiluminescent Immunoassay* (ChLIA); a pesquisa de Ac anti-HBc através de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ou ChLIA; o TAN é feito por Polymerase Chain Reaction (PCR) (30). Se o resultado da pesquisa de Ag HBs for positivo, o sangue não pode ser utilizado para transfusão, qualquer que seja o resultado do TAN. Da mesma forma, se o TAN for positivo, as unidades devem ser eliminadas independentemente do resultado da pesquisa de Ag HBs. No caso de estes dois testes serem negativos e o Ac anti-HBc ser reativo, apenas se podem utilizar as unidades de sangue se o título de anticorpos for igual ou superior a 100mUI/mL (31), pois este valor indica que o anticorpo presente é proveniente de vacinação e não de infeção.

A detecção de hepatite C é feita através de dois métodos: pesquisa de anticorpos para o vírus da hepatite C (Ac anti-VHC), através de ChLIA ou EIA, e teste do ácido nucleico para o vírus da hepatite C (VHC), através de PCR (30). Tal como acontece com o rastreio da hepatite B, basta um dos testes ser positivo para as unidades terem de ser eliminadas (31).



Para analisar a presença de infecção por VIH (vírus da imunodeficiência humana), é feita a pesquisa de anticorpos para o VIH1 (Ac anti-VIH1) e para o VIH2 (Ac anti-VIH2) e também o teste de ácidos nucleicos. Mais uma vez, basta um deles ser positivo para ter de se eliminar as unidades colhidas (31).

Entre as infecções para as quais podem ser realizadas análises adicionais, destacam-se a sífilis, a infecção por HTLV, o paludismo (malária), a doença de Chagas e a infecção por citomegalovírus (CMV) (23).

A sífilis é causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Esta bactéria raramente é detetada em circulação, por isso o rastreio da infecção é feito através da pesquisa de anticorpos IgG e IgM contra *T. pallidum*. A bactéria não sobrevive muito tempo nas condições de armazenamento a que o sangue é sujeito após a colheita, portanto o risco de transmissão por transfusão é muito baixo. No entanto, como a presença desta infecção pode estar associada a comportamentos de risco, pode ser considerado como um indicador para outras doenças infecciosas sexualmente transmissíveis (31).

A infecção por HTLV é detetada através da pesquisa de anticorpos contra os vírus HTLV I (Ac anti-HTLVI) e HTLV II (Ac-anti-HTLVII). Esta pesquisa deve ser realizada em todas as primeiras dádivas, em dadores provenientes de zonas de elevada prevalência e em dadores cujos pais ou parceiros sexuais sejam provenientes das referidas zonas (31).

A realização de testes de rastreio de paludismo só é obrigatória nas situações em que a avaliação risco/benefício o justifique (31). O rastreio é feito através de teste imunológico ou do genoma molecular (25).

## **6.2 Fenotipagem ABO e RhD**

Um dos aspetos fundamentais para uma transfusão bem-sucedida é a garantia da compatibilidade entre o sangue do dador e do recetor. Deste modo, todas as unidades de sangue colhidas (exceto plasma destinado a fracionamento) são obrigatoriamente analisadas quanto aos grupos ABO e RhD (25).

A fenotipagem do sistema ABO é composta pela prova globular (ou direta) e pela prova sérica (ou reversa). A prova globular consiste na utilização de soros comerciais anti-A e anti-B para pesquisa dos antígenos A e B numa suspensão eritrocitária. Na prova sérica, o plasma é testado com eritrócitos A e B para pesquisa dos anticorpos anti-A e anti-B. Os resultados das duas provas têm de ser concordantes para que o grupo ABO possa ser definido (32) (33).

A análise do grupo ABO é efetuada em todas as dádivas de sangue. Na primeira dádiva, a amostra deve ser testada em duplicado e, nas dádivas seguintes, poderá ser analisada apenas uma vez. No entanto, o resultado só pode ser validado se for concordante com os resultados das dádivas anteriores (32).

A fenotipagem RhD consiste na pesquisa do antígeno D nos eritrócitos, com recurso a soros anti-D. É feita, tal como a fenotipagem ABO, em todas as dádivas de sangue. O antígeno D pode apresentar expressões mais fracas, de natureza quantitativa e/ou qualitativa (D fraco e/ou D parcial), sendo ambas consideradas D variante (32).

Nas duas primeiras dádivas, o sangue deve ser analisado com dois soros anti-D diferentes (um policlonal e um monoclonal ou dois monoclonais provenientes de clones diferentes) que permitam detetar a maioria dos antígenos D variantes. Se o resultado obtido com os dois reagentes for negativo, procede-se à pesquisa de antígeno D variante utilizando o teste de antiglobulina indireto (32). Este teste, também conhecido como teste de Coombs indireto, é um método mais sensível, que consiste na incubação, a 37°C, da suspensão de hemácias já sensibilizadas com soro anti-D e adição de antiglobulina humana (soro de Coombs), de forma a visualizar os anticorpos que se ligaram fracamente e que, por isso, não foram detetados com o teste inicial (34). Nas dádivas seguintes pode ser utilizado apenas um soro anti-D e a pesquisa de antígeno D variante pode ser omitida. No entanto, à semelhança da fenotipagem ABO, o resultado obtido só pode ser validado se for concordante com os resultados das dádivas anteriores (32).

Após a realização dos testes pré-transfusionais, os componentes sanguíneos são rotulados. O rótulo deve conter, entre outras informações, o grupo sanguíneo do dador, sendo este identificado pelo grupo ABO seguido de “RhD positivo” ou “RhD negativo” (25).

### **6.3 Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI)**

Uma vez que a incompatibilidade de sistemas ABO e RhD não é a única responsável por complicações transfusionais, torna-se necessário analisar as unidades de sangue colhido quanto à presença de outros anticorpos anti-eritrocitários clinicamente significativos. A pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) tem como objetivo a deteção de anticorpos, que não anti-A ou anti-B, que sejam potenciais causadores de reações hemolíticas transfusionais, diminuição da sobrevida eritrocitária pós-transfusional ou de doença hemolítica do recém-nascido (32).

Esta pesquisa é realizada em todos os doentes candidatos a transfusões, em dadores com história de gravidez ou de transfusões prévias, em todas as grávidas e no estudo de reações transfusionais que possam ser devidas a anticorpos anti-eritrocitários (32).

A PAI inclui, inevitavelmente, a realização de um teste de antiglobulina indireto. Se a situação clínica o justificar, poderão ser realizadas, adicionalmente, outras técnicas que não são utilizadas em rotina (32). O teste de antiglobulina indireto permite a deteção de determinados anticorpos no plasma, através da incubação, a 37°C, de uma amostra de plasma com células que apresentem os antígenos correspondentes e posterior adição do reagente antiglobulina humana (AGH) (35).

Para a realização da PAI, as células utilizadas para incubar as amostras de plasma são suspensões eritrocitárias de dadores selecionados do grupo O, com fenótipo conhecido, que apresentam os principais antígenos que desencadeiam a formação de anticorpos clinicamente significativos. São utilizadas suspensões de pelo menos dois dadores, que devem ser usadas separadamente, de modo a garantir a preservação da sensibilidade da técnica (32) (36). As suspensões de eritrócitos devem ser selecionadas de modo a garantir a presença dos antígenos mais relevantes, nomeadamente antígenos dos sistemas Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>), Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>), MNS (M, N, S, s), P (P1) e Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>) (36).

Se algum anticorpo irregular estiver presente na amostra de plasma, liga-se aos antígenos da suspensão eritrocitária. É feita uma lavagem, para remover eventuais anticorpos não ligados, e é adicionada a AGH. A AGH reconhece os anticorpos ligados aos antígenos e provoca aglutinação (35). No caso de se observar aglutinação, o resultado da PAI é positivo e deve proceder-se à identificação do(s) anticorpo(s) (32).

#### **6.4 Identificação de Anticorpos Irregulares (IAI)**

Após deteção de um anticorpo irregular, procede-se à sua identificação. A identificação de anticorpos irregulares (IAI) é essencial para determinar a especificidade e o significado clínico do anticorpo (23).

A IAI recorre, tal como a PAI, a suspensões eritrocitárias de dadores selecionados do grupo O, de fenótipo conhecido, que possuem os antígenos associados à formação de anticorpos com significado clínico (32). No entanto, enquanto na PAI são utilizadas apenas duas ou três suspensões, na IAI são utilizados painéis de identificação provenientes de, pelo menos, oito dadores (36), de forma a obter uma maior probabilidade de identificar corretamente a especificidade do anticorpo (32).

Para um anticorpo ser corretamente identificado, deve ocorrer reatividade da amostra com pelos menos duas suspensões positivas para o antígeno em estudo e ausência de reatividade com outras duas suspensões negativas para o antígeno (32). É igualmente importante assegurar que os resultados obtidos na IAI são concordantes com os da PAI (36).

Se um anticorpo irregular estiver presente, deve também ser feita fenotipagem dos eritrócitos para o antígeno correspondente ao anticorpo identificado. Se o resultado da fenotipagem for positivo, o anticorpo identificado corresponde a um autoanticorpo; se for negativo, é um aloanticorpo. Tendo em conta o longo tempo de vida dos eritrócitos, a fenotipagem de doentes transfundidos nos últimos três meses poderá ser dificultada, devido à presença de eritrócitos transfundidos ainda em circulação (32).

O significado clínico da identificação de um anticorpo irregular é diferente consoante o plasma pertença a um dador ou a um potencial recetor. Se o anticorpo for identificado no plasma de um dador, o seu sangue apenas poderá ser utilizado para concentrados eritrocitários. No caso de ser um recetor a possuir o anticorpo, devem ser seleccionadas unidades para transfusão que não contenham o antígeno correspondente (32).

## **6.5 Provas de Compatibilidade**

A última etapa dos testes pré-transfusionais consiste na realização de uma prova de compatibilidade. O objetivo desta prova é verificar *in vitro* a compatibilidade entre os eritrócitos do dador e o plasma do recetor. As provas podem ser efetuadas através de métodos serológicos ou eletrónicos (32).

Os métodos serológicos incluem o teste de antiglobulina indireto e o teste de compatibilidade de centrifugação imediata. Quando o recetor apresenta anticorpos clinicamente significativos, tem de ser efetuado o teste de antiglobulina indireto, em que o plasma do recetor é incubado com os eritrócitos do dador e é adicionada AGH. O teste de compatibilidade de centrifugação imediata apenas pode ser utilizado quando não foram detetados anticorpos clinicamente significativos na PAI, e apenas se detetam incompatibilidades ao nível do sistema ABO (37). Este teste consiste na mistura das duas amostras e sua centrifugação, à temperatura ambiente, para verificar se há ocorrência de aglutinação ou de hemólise (38).

O teste de compatibilidade eletrónico também só pode ser aplicado quando a PAI é negativa e não existem antecedentes pessoais de anticorpos clinicamente significativos (37). Envolve a utilização de um sistema informático validado, para garantir que foi selecionado um componente adequado para o recetor pretendido (39).

Deve ser sempre garantida a máxima compatibilidade entre o sangue do recetor e a unidade a transfundir. Para tal, o ideal é que a unidade transfundida pertença ao mesmo grupo ABO e Rh do recetor. Quando isto não é possível, podem ser utilizados componentes de outros grupos, desde que sejam compatíveis no sistema ABO, seguindo a ordem de escolha apresentada na Tabela 2 (32):

**Tabela 2 - Compatibilidade no sistema ABO** [Retirado de (32)]

| ABO do recetor | ABO dos componentes a transfundir |            |            |            |
|----------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|
|                | 1ª escolha                        | 2ª escolha | 3ª escolha | 4ª escolha |
| <b>AB</b>      | AB                                | A          | B          | O          |
| <b>A</b>       | A                                 | O          |            |            |
| <b>B</b>       | B                                 | O          |            |            |
| <b>O</b>       | O                                 |            |            |            |

Quanto ao sistema Rh, deve ser sempre evitada a transfusão de componentes com fenótipo RhD positivo em indivíduos com fenótipo RhD negativo. Este procedimento só é aceitável em situações extremas, se o recetor não apresentar imunização anti-D, e nunca pode ser realizado em mulheres que possam vir a engravidar (32).

## 7 Processamento do Sangue Doado

No passado, era comum fazer transfusões de sangue total. Após a colheita, o saco de sangue era armazenado no frio, a uma temperatura entre os 2 e os 6 °C, de forma a minimizar a contaminação microbiana e a manter os eritrócitos viáveis (40), e era feita a transfusão sem ser realizado nenhum procedimento adicional. Atualmente, o sangue é dividido em componentes, que são utilizados consoante a indicação clínica, e apenas são realizadas transfusões de sangue total em circunstâncias especiais (37).

A separação do sangue total em componentes permite que uma única unidade de sangue colhido possa ser utilizada para vários doentes e que apenas seja transfundido o componente adequado à situação clínica de cada doente, reduzindo, assim, a probabilidade de ocorrência de reações transfusionais (41). No caso de dádivas de sangue por aférese, os componentes são obtidos individualmente, sem necessidade de processamento posterior.

Depois de uma dádiva de sangue total, o saco de sangue deve ser rapidamente transportado para o laboratório, de forma a dar início ao processo de separação dos componentes (40). A separação é feita, idealmente até 8 horas após a colheita, através da centrifugação de cada unidade de sangue total. Obtêm-se, então, três camadas distintas: um sedimento de eritrócitos, um sobrenadante de plasma e uma camada leucoplaquetária (*buffy coat*) na interface (42).

Os concentrados eritrocitários são obtidos por remoção das duas camadas superiores (plasma e *buffy coat*) após a centrifugação. Facultativamente, pode ser adicionada uma solução aditiva, *Saline-Adenine-Glucose-Mannitol* (SAGM), para otimizar as condições de conservação (43). Os concentrados eritrocitários devem ser conservados a uma temperatura entre 2 e 6 °C e o seu tempo de armazenamento pode variar entre 35 e 42 dias, dependendo do anticoagulante utilizado (37) (42).

O sangue destinado a ser utilizado para obtenção de plaquetas deve ser conservado entre 20 e 24 °C, pois a função e viabilidade das plaquetas são afetadas quando são submetidas a temperaturas baixas. Depois da preparação dos concentrados plaquetários, estes também devem ser conservados entre 20 e 24 °C, sob agitação contínua, para prevenir a agregação das plaquetas (40). As plaquetas podem ser separadas do sangue total através de dois métodos: a partir de plasma rico em plaquetas (PRP) ou a partir do *buffy coat* (37).

Quando se pretende obter plasma rico em plaquetas, a centrifugação do sangue total deve ser feita a uma velocidade mais lenta, e parada antes de ocorrer a sedimentação das plaquetas. O PRP é separado do sangue total e é novamente centrifugado, desta vez a uma velocidade mais rápida, de modo a permitir a sedimentação das plaquetas. A maior parte do sobrenadante é

removido, deixando apenas cerca de 50 mL de plasma, no qual as plaquetas são ressuspensas. Posteriormente, é criada uma *pool* com unidades de concentrado plaquetário de quatro a seis dadores do mesmo grupo ABO, de forma a obter uma dose terapêutica de plaquetas (44).

Para obtenção de plaquetas a partir do *buffy coat*, é criada uma *pool* de *buffy coats*, provenientes de quatro a seis dadores do mesmo grupo ABO, que são diluídos no plasma de um destes dadores. A *pool* é depois centrifugada, de forma a sedimentar os leucócitos e eventuais vestígios de eritrócitos, que são descartados. Alternativamente, o sangue de cada dador pode ser processado individualmente. Após a centrifugação do sangue total e remoção de grande parte do plasma, o *buffy coat* é transferido para outro saco, juntamente com cerca de 50 mL de plasma, e é depois centrifugado para sedimentar os leucócitos e eritrócitos (44).

O plasma obtido na separação do sangue total pode ter várias finalidades. Seja qual for o seu destino, o plasma não pode ser conservado no estado líquido, pois apesar de a maioria dos seus constituintes ser estável entre 2 e 6 °C, os fatores V e VIII deterioram-se rapidamente a esta temperatura (40). O plasma é, então, rapidamente congelado e mantido a uma temperatura inferior a -20 °C, passando a ser chamado de plasma fresco congelado (PFC) (44). A temperatura a que o PFC é armazenado influencia o seu prazo de validade, sendo que temperaturas mais baixas proporcionam prazos máximos de armazenamento maiores (40).

O PFC pode ser diretamente utilizado para uso clínico, pode ser fracionado para obtenção de hemoderivados (derivados do plasma) (40), ou pode ainda ser processado com vista à obtenção de crioprecipitado. Este hemocomponente contém grande parte dos fatores VIII, von Willebrand, XIII, fibrinogénio e fibronectina originalmente presentes no plasma fresco. É obtido por descongelamento do PFC, centrifugação a alta velocidade e congelamento do sedimento obtido (37).

Os leucócitos são os únicos constituintes sanguíneos que não são aproveitados. Estas células podem conter vírus intracelulares, responsáveis por infeções transmissíveis por transfusão, como o CMV e o HTLV. Para além disso, podem causar aloimunização para antígenos do sistema HLA (antígeno leucocitário humano) (4). Posto isto, o sangue é submetido a um processo chamado desleucocitação, que consiste na remoção, por filtração, de grande parte dos leucócitos presentes (23). Este processo, que deve ser realizado até 48 horas após a dádiva (37), resulta numa redução do número de leucócitos para menos de  $5 \times 10^6$  por unidade de componente (45). A filtração pode ser feita tanto ao sangue total, antes da separação dos componentes, como aos próprios componentes já separados (37).

## 8 Hemoterapia

Depois da colheita, análise e processamento, o sangue está pronto para ser utilizado para fins terapêuticos. Consoante as necessidades de cada indivíduo e a sua situação clínica, o sangue pode ser utilizado na forma de sangue total, concentrado eritrocitário, concentrado plaquetário, plasma, crioprecipitado ou hemoderivados (37).

### 8.1 Sangue Total

O sangue total consiste no sangue diretamente proveniente das dádivas, que não foi submetido a nenhum processo de separação dos seus componentes. O único procedimento a que o sangue total é sujeito após a colheita é o armazenamento no frio, entre 2 e 6 °C, até ser utilizado para transfusão (40).

No passado, a transfusão de sangue total era o principal pilar da hemoterapia. Atualmente, a utilização de sangue total em medicina transfusional está limitada a situações especiais, em que são exigidos vários componentes simultaneamente (37). Está indicada, por exemplo, na reposição de eritrócitos em hemorragias agudas com hipovolemia, pois é uma situação que, para além dos eritrócitos, necessita de expansão de volume plasmático. O sangue total pode também ser utilizado em casos em que é necessária uma transfusão de eritrócitos mas não estão disponíveis concentrados, nem suspensões eritrocitárias (46).

No entanto, mesmo nestas situações, a utilização de sangue total não é a escolha preferencial, pois cada componente tem as suas condições ótimas de armazenamento: o plasma deve estar congelado, os eritrócitos refrigerados e as plaquetas à temperatura ambiente sob agitação. À temperatura a que o sangue total é conservado, apenas é garantida a viabilidade máxima dos eritrócitos, havendo perda de eficácia dos restantes componentes (37).

Em contexto militar, é comum transfundir sangue total fresco em casos de hemorragia traumática severa, estando descrita uma correlação entre a sua utilização e uma maior taxa de sobrevivência (47). Nestes casos, devido à inexistência de bancos de sangue nas proximidades, o sangue é colhido em carácter de emergência e é transfundido num prazo máximo de 24 horas após a colheita, garantido, assim, a viabilidade plaquetária. No entanto, o sangue utilizado nestas situações não é sujeito a testes pré-transfusoriais, e, portanto, existe o risco de transmissão de doenças infecciosas e de incompatibilidade entre dador e recetor. Este tipo de transfusão não é aprovado pela FDA e não é recomendado em situações de rotina, quando há hemocomponentes controlados disponíveis (48).



## 8.2 Hemocomponentes

Hoje em dia, a prática mais comum é transfundir apenas o(s) componente(s) sanguíneo(s) indicado(s) para cada situação clínica. A utilização de hemocomponentes, em vez de sangue total, apresenta várias vantagens, quer a nível da maximização do rendimento de cada unidade de sangue colhido, como da redução de reações transfusionais (41) e da otimização das condições de armazenamento de cada componente (37). Os hemocomponentes utilizados em transfusão são provenientes da separação do sangue total ou de dádivas por aférese (46).

### 8.2.1 Concentrados Eritrocitários

Os concentrados eritrocitários (CE) representam o maior número de unidades de componentes sanguíneos transfundidas em Portugal (49). Cada unidade de CE contém, no mínimo, 40g de hemoglobina e apresenta um hematócrito de 65-75% (se não for adicionada solução aditiva) ou 50-70% (se for adicionada solução aditiva) (37). A partir de uma dádiva de sangue total apenas é obtida uma unidade de CE, mas se a dádiva for feita por aférese é possível obter duas unidades a partir de um único dador (24).

A transfusão de concentrados eritrocitários tem como principal objetivo o aumento da capacidade do sangue de transportar oxigénio até aos tecidos (42). Num adulto de 70kg sem hemorragia ativa, uma unidade de CE aumenta a concentração de hemoglobina em cerca de 1 g/dL e o hematócrito em 3% (50). A transfusão está indicada em doentes com sintomas relacionados com a diminuição da capacidade de transporte de oxigénio ou hipoxia tecidular, causadas por diminuição da massa eritrocitária (51). A transfusão de CE é feita, por exemplo, em hemorragias agudas com grandes perdas de volume sanguíneo (>25-30% da volemia total), ou com o intuito de alívio dos sintomas em anemias crónicas quando outras intervenções (reposição de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico, ou tratamento com eritropoietina) foram insuficientes (52). Contudo, este não deve ser o primeiro fluido a ser administrado em situações de hemorragia aguda (51).

Não existindo um valor de hemoglobina universal, abaixo do qual seja recomendada a transfusão (53), a decisão da realização de uma transfusão é da responsabilidade do médico e deve ser tomada após uma avaliação clínica individual de cada doente. A decisão deve ser baseada na análise de vários fatores clínicos e laboratoriais, tais como a idade do doente, a velocidade de instalação da anemia, a história natural da anemia, o volume intravascular e a presença de cofatores fisiológicos que afetem a função cardiopulmonar (50).

### 8.2.2 Concentrados Plaquetários

As plaquetas utilizadas em transfusão podem ser provenientes de dádivas de sangue total ou de dádivas por aférese. Cada unidade de concentrado plaquetário *standard* (CP), obtida através da separação de uma unidade de sangue total, contém entre 0,45 e 0,80 x 10<sup>11</sup> plaquetas, suspensas em 50-70 mL de plasma. Este número de plaquetas não é suficiente para uma dose terapêutica para adultos, sendo por isso necessário transfundir 4 a 6 unidades de CP (*pool* de concentrados plaquetários) ou recorrer a um concentrado unitário de plaquetas (CUP), obtido por aférese. Qualquer uma destas opções contém no mínimo 2,5 x 10<sup>11</sup> plaquetas suspensas num volume total de 250-300 mL de plasma (50). O plasma presente na unidade de concentrado a transfundir deve ser compatível com o recetor no sistema ABO (53).

A transfusão de CUP apresenta vantagem em relação à *pool*, pois as plaquetas obtidas por aférese de um único dador são suficientes para uma dose terapêutica. Deste modo, evita-se a exposição do recetor a vários dadores, minimizando o risco de reações transfusionais e de transmissão de infeções (7). Quanto à eficácia no aumento do número de plaquetas, não existe diferença entre utilizar uma *pool* ou um CUP, pois em ambos os casos é esperado um aumento idêntico da contagem plaquetária (53).

O objetivo da transfusão de concentrados plaquetários é a prevenção ou tratamento de hemorragias em doentes com diminuição do número de plaquetas ou com disfunção plaquetária. É realizada uma transfusão profilática quando o doente apresenta trombocitopenia significativa sem hemorragia ativa (54). Quando já existe hemorragia associada à trombocitopenia, é feita uma transfusão terapêutica. A transfusão está contraindicada em situações em que há rápida destruição das plaquetas, como é o caso da trombocitopenia induzida pela heparina ou da trombocitopenia imune (54). Tal como acontece com as transfusões de concentrados eritrocitários, a decisão de transfusão de plaquetas é da responsabilidade do médico e deve ser baseada na avaliação clínica e laboratorial de cada doente (54).

### 8.2.3 Plasma e Crioprecipitado

O plasma proveniente das dádivas de sangue total e aférese pode ser usado em transfusão na forma de plasma fresco congelado ou de crioprecipitado (50). Antes da transfusão, o plasma é descongelado em banho de água quente e armazenado a uma temperatura entre 2 e 6 °C, devendo ser utilizado o mais cedo possível após descongelamento (46).

A utilização de PFC está indicada no tratamento e prevenção de hemorragias devidas a deficiência de múltiplos fatores de coagulação. Apenas deve ser utilizado para reposição de um único fator de coagulação quando não estão disponíveis concentrados comerciais desse fator

(50), visto que estes apresentam menor risco de contaminação viral (52). Pode também ser utilizado PFC em coagulopatias graves com consumo de plaquetas, como a coagulação intravascular disseminada (CID) e a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), e para reversão imediata do efeito da varfarina. A utilização de plasma como fluido de reposição para correção de hipovolemia sem deficiência de fatores de coagulação não é recomendada (53).

A dose de PFC recomendada para transfusão em adultos é 10-15 mL/kg (43). É aconselhada a determinação do perfil de coagulação (tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e tempo de protrombina (TP)) antes e depois da administração de plasma, de forma a analisar a necessidade de transfusão e a avaliar o seu efeito, respetivamente (7) (43). O plasma utilizado deve ser sempre compatível com o recetor no sistema ABO para evitar o risco de hemólise no recetor (7).

O crioprecipitado é principalmente utilizado para reposição de fibrinogénio em casos de hipofibrinogenemia adquirida (anomalia quantitativa) ou disfibrinogenemia (anomalia qualitativa). Deve ser administrado quando os níveis plasmáticos de fibrinogénio são inferiores a 1,0 g/L. Habitualmente é utilizada uma unidade de crioprecipitado por cada 10kg de peso corporal (53). Visto que, para adultos, é sempre necessário utilizar mais do que uma unidade de crioprecipitado, é comum a criação de *pools* com 6 ou mais unidades provenientes de doações individuais (46). A compatibilidade no sistema ABO não é obrigatória (53), mas é aconselhada sempre que possível (7).

### 8.3 Hemoderivados

Os medicamentos derivados do plasma humano, também conhecidos como hemoderivados, são produtos constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que, não sendo sintetizáveis por métodos convencionais, são obtidas a partir do fracionamento do plasma proveniente de dádivas (55).

O fracionamento é um processo industrial que permite a separação do plasma em proteínas individuais. São utilizadas *pools* de plasma proveniente de milhares de dádivas, que são submetidas a uma sequência de processos: separação de proteínas (precipitação e/ou cromatografia), purificação de proteínas (cromatografia de afinidade ou troca iónica) e inativação ou remoção de vírus (56).

Os medicamentos derivados do plasma incluem a albumina humana, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana (57).

### **8.3.1 Albumina**

A albumina é a proteína mais abundante no plasma e a principal responsável pela manutenção da pressão oncótica (58). Enquanto hemoderivado, a albumina humana está disponível em Portugal na forma de solução para perfusão, nas concentrações de 5% e 20% (59). A administração de albumina está indicada para reposição e manutenção do volume sanguíneo em circulação, nos casos em que tenha sido demonstrada a sua insuficiência e em que a utilização de um coloide é adequada (60). A concentração de 5% é utilizada em casos associados a défice de volume e a de 20% quando é necessário um efeito oncótico (58). Quando se administra albumina é importante controlar o comportamento hemodinâmico, através da medição regular da pressão arterial e pulsação, débito urinário, eletrólitos e hematócrito/hemoglobina (60).

### **8.3.2 Imunoglobulinas**

As imunoglobulinas obtidas através do fracionamento do plasma podem ser de dois tipos: específicas ou polivalentes. Atualmente, existem comercializadas em Portugal imunoglobulinas específicas contra a hepatite B, o antígeno D e o tétano (59). As imunoglobulinas polivalentes não têm especificidade para um antígeno em particular.

A imunoglobulina humana contra a hepatite B consiste em anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B. É obtida a partir do fracionamento de *pools* de plasma de doadores com elevadas concentrações séricas do anticorpo. A administração desta imunoglobulina está indicada para imunoprofilaxia da hepatite B em várias situações, nomeadamente: após exposição accidental ao vírus por indivíduos não imunizados, em recém-nascidos com mães portadoras do VHB, em indivíduos com risco de infeção que não apresentem resposta imunitária após vacinação e em doentes hemodialisados até a vacinação se tornar efetiva. É também utilizada para prevenção da reinfeção pelo VHB após transplante hepático devido a insuficiência hepática induzida por hepatite B (61).

A imunoglobulina humana contra o antígeno D é utilizada para prevenção da imunização RhD em mulheres RhD-negativas e para tratamento de indivíduos RhD-negativos após transfusões incompatíveis no sistema Rh. A profilaxia da imunização Rh tem como objetivo evitar a doença hemolítica do recém-nascido, podendo ser feita antes ou depois do parto de um bebé RhD-positivo (62). A administração de anticorpos anti-RhD passivos leva à destruição do antígeno antes do início da produção de anticorpos. Assim, a sensibilização é prevenida e, consequentemente, não ocorre a formação de anticorpos anti-RhD ativos (63).

A imunoglobulina humana contra o tétano é obtida a partir de *pools* de plasma de doadores que contêm anticorpos específicos contra a toxina do *Clostridium tetani*. A sua utilização está indicada para tratamento das manifestações clínicas do tétano e para profilaxia do tétano após lesões em pessoas com esquema vacinal incompleto ou desconhecido. A administração desta imunoglobulina deve ser sempre acompanhada de vacinação contra o tétano (64).

As imunoglobulinas polivalentes, também designadas de imunoglobulinas humanas normais, são constituídas principalmente por IgG humana proveniente de plasma de doadores saudáveis. Devido à ausência de especificidade para um único antígeno, estas imunoglobulinas podem ser administradas em inúmeras situações. São utilizadas como terapia de substituição em síndromes de imunodeficiência primária com produção deficiente de anticorpos e em imunodeficiências secundárias em doentes que sofrem de infeções severas ou recorrentes. Podem também atuar através de mecanismos de imunomodulação, sendo por isso utilizadas em casos de púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Guillain-Barré, doença de Kawasaki e polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (65) (66).

### **8.3.3 Fatores de coagulação**

Estão disponíveis em Portugal vários concentrados de fatores de coagulação, que são uma opção mais segura do que o plasma para o tratamento de distúrbios da coagulação, devido à inativação viral a que são submetidos durante o processo de fracionamento (52). Os fatores de coagulação mais importantes, que são inclusivamente considerados pela OMS como medicamentos essenciais, são os fatores VIII e IX (55).

Os concentrados de fator VIII e IX são utilizados para o tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A e B, respetivamente (67) (68). A hemofilia consiste num distúrbio hereditário da coagulação, que se caracteriza pela ausência ou carência acentuada de um destes fatores e que se manifesta através de hemorragias frequentes, devido à demora ou inexistência de coagulação (69). O fator IX é também indicado, para além da hemofilia, no tratamento da deficiência adquirida do fator (68).

Para além destes dois fatores, existem outros concentrados, como por exemplo a associação de fator VIII com fator de von Willebrand (FvW). Esta associação está indicada na doença de von Willebrand, na hemofilia A, na profilaxia e tratamento de hemorragias quando o tratamento com desmopressina em monoterapia é ineficaz ou está contraindicado e, ainda, no controlo da deficiência adquirida de fator VIII e no tratamento de doentes com anticorpos contra o fator VIII (70). Outro hemoderivado que contém uma associação de fatores de coagulação é o complexo de protrombina, que é constituído pelos fatores II, VII, IX e X e pelas proteínas C e

S. Este complexo está indicado no tratamento e profilaxia pré-cirúrgica de hemorragias, quando existe deficiência adquirida dos fatores do complexo, causada, por exemplo, pelo tratamento com antagonistas da vitamina K (71). Outros concentrados são também utilizados no controlo perioperatório de hemorragias em doentes com deficiência nos respetivos fatores, como é o caso dos fatores XIII e I (fibrinogénio) (72) (73).

Os fatores de coagulação podem, ainda, ser encontrados na forma de cola para tecidos. As colas de tecidos são utilizadas como um substituto ou auxiliar das suturas ou agramos, para selar tecidos subcutâneos em cirurgias. São comercializadas em seringas pré-cheias de câmara dupla, com um componente de solução de proteína selante, constituído por fibrinogénio e aprotinina, e outro de solução de trombina, constituída por trombina humana e cloreto de cálcio (74).

#### **8.3.4 Outros hemoderivados**

Para além das proteínas referidas anteriormente, podem também ser obtidas, a partir do fracionamento do plasma, algumas proteínas da superfamília dos inibidores da serina protease, nomeadamente antitrombina III, antitripsina alfa-1 e inibidor da esterase C1 humana (59).

A antitrombina III é uma proteína fundamental para a manutenção da hemostase, devido ao seu papel como inibidor da coagulação (75). A administração de concentrados de antitrombina III está indicada para profilaxia e tratamento de doenças trombóticas e tromboembólicas em casos de deficiência congénita ou adquirida desta proteína (76).

A antitripsina alfa-1, também denominada inibidor da alfa-1 proteinase, é usada como terapêutica crónica para abrandar a progressão de enfisema pulmonar, em casos de deficiência grave desta proteína. Atua como anti-protease primária no trato respiratório inferior, inibindo as elastases dos neutrófilos, que são responsáveis pela proteólise do tecido pulmonar (77).

O inibidor da esterase C1 humana é utilizado para tratamento e prevenção de crises de angioedema em pessoas com angioedema hereditário causado por défice deste inibidor. A administração do inibidor de C1 restabelece a regulação natural dos sistemas de contacto, do complemento e fibrinolítico, controlando a tendência para formação de edema (78).

#### **8.3.5 Hemoderivados em Portugal**

Apesar de a legislação europeia responsabilizar cada Estado-Membro pela promoção da sua autossuficiência em sangue e componentes sanguíneos, não existe em Portugal fracionamento de plasma para produção de hemoderivados. A utilização de plasma português ficou condicionada devido à emergência da Encefalopatia Espongiforme Bovina, como medida de precaução contra o risco de transmissão da variante da Doença de Creutzfeldt Jakob. O

plasma resultante da separação do sangue doado é inutilizado, e todos os hemoderivados utilizados em Portugal são importados. Isto implica gastos na aquisição dos produtos e custos adicionais para a destruição do plasma não utilizado (79).

Após a realização de uma avaliação de risco em relação às doenças bovina e humana, que demonstrou a ausência de notificações desde 2012, considerou-se resolvida esta questão. Com o objetivo de alcançar a autossuficiência em relação à utilização de hemoderivados e de minimizar a dependência da importação de plasma inativado para utilização em transfusão, foi desenvolvido pelo IPST o Programa Estratégico Nacional de Fracionamento de Plasma Humano 2015-2019 (79). Após um concurso público internacional, a empresa Octapharma foi selecionada para proceder à recolha e processamento de 30 mil litros de plasma de doadores portugueses. No final do ano de 2018, ficou concluída a primeira fase do Programa, através da entrega dos primeiros medicamentos (imunoglobulina, albumina e fator VIII) derivados do plasma proveniente de doadores nacionais ao IPST (80). Com esta iniciativa, será possível uma redução de custos, calculada em milhões de euros, ao Estado português e uma menor dependência do mercado externo. No entanto, a quantidade de hemoderivados produzida ainda não é suficiente para colmatar todas as necessidades do país (80).

## 9 Transfusão Autóloga

As transfusões de sangue e componentes sanguíneos podem ser classificadas em dois tipos: homólogas ou autólogas. A transfusão homóloga, que é a mais comum, consiste na utilização de sangue de um dador compatível para satisfazer as necessidades transfusionais do recetor. Numa transfusão autóloga é utilizado sangue ou hemocomponentes do próprio doente (23).

A transfusão autóloga surgiu como uma tentativa de contornar os efeitos adversos da transfusão homóloga. Uma vez que o sangue utilizado é o do próprio doente, não existe o risco de aloimunização. É, por isso, uma grande mais-valia em doentes que possuem anticorpos para os quais é difícil encontrar sangue compatível (37). Este tipo de transfusão previne também o risco de transmissão de doenças infecciosas. No entanto, apresenta custos mais elevados do que a transfusão homóloga (23), não evita o risco de contaminação bacteriana e não diminui o risco de erros de procedimento (46).

Existem três métodos possíveis de transfusão autóloga: doação de sangue pré-operatória, hemodiluição aguda normovolémica e recuperação de sangue autólogo (46).

A primeira consiste na colheita, processamento e armazenamento de sangue com vista à sua utilização numa cirurgia eletiva. A colheita é feita algumas semanas antes da cirurgia, em data escolhida, de forma a ser possível a recuperação volémica do doente, mas sem que se exceda o tempo máximo de armazenamento dos componentes. Só se deve optar por esta alternativa quando existe uma razão clara que suporte a preferência de uma transfusão autóloga em detrimento da homóloga e, apenas, se a probabilidade de vir a ser necessário recorrer a transfusão for grande (37). O doente deve sempre ser informado de que o sangue colhido poderá não ser suficiente e que poderá ser necessário recorrer a transfusão homóloga (25).

A colheita de sangue para transfusão autóloga, chamada de dádiva autóloga, é feita da mesma forma que a dádiva homóloga. No entanto, os critérios de elegibilidade aplicados não são os mesmos. Desta forma, o sangue não utilizado é descartado, não podendo ser transfundido a outros doentes. Os critérios de suspensão de dadores autólogos são a presença de infeção bacteriana ativa, doença cardíaca grave e história de hepatite B, hepatite C, VIH ou HTLV. Assim, a análise do sangue colhido inclui obrigatoriamente, tal como na dádiva homóloga, a deteção da presença de hepatite B, hepatite C, VIH1 e VIH2 e, ainda, a fenotipagem ABO e Rh. O sangue é depois processado da mesma forma que o de dádivas homólogas e armazenado nas mesmas condições, mas em local separado. As unidades destinadas a transfusão autóloga são rotuladas com o nome do doente e com informação «Só para transfusão autóloga» (25).



Na hemodiluição aguda normovolêmica, é feita uma colheita de sangue imediatamente antes da cirurgia e o volume perdido é repostado através da perfusão simultânea de uma solução colóide ou cristalóide (81). O sangue colhido é rotulado e mantido no bloco operatório, sem necessidade de refrigeração, até ao final da cirurgia (82). Em consequência da realização desta técnica, a quantidade de eritrócitos no sangue perdido será menor e o sangue autólogo pode ser reinfundido na forma de sangue total fresco, quando é atingida a hemostase (7).

A recuperação intraoperatória de sangue autólogo é realizada em cirurgias eletivas ou emergentes em que ocorrem perdas significativas de sangue. Consiste na colheita, processamento e reinfusão do sangue perdido no decurso da cirurgia, com recurso a equipamentos automatizados (81). Após aspiração do sangue, adição de anticoagulante, centrifugação do sangue e lavagem dos eritrócitos, estes são ressuspensos em soro fisiológico e devem ser transfundidos no período máximo de 4 horas (83). Este tipo de transfusão não deve ser realizada quando o sangue está contaminado, por exemplo com conteúdo intestinal, bactérias, gordura, líquido amniótico, urina, células malignas ou soluções de irrigação (7). Em alguns casos, principalmente em cirurgias ortopédicas, a recuperação do sangue pode ser realizada no período pós-operatório, através de drenos cirúrgicos (81).

## 10 Hemovigilância

De forma a garantir a rastreabilidade do sangue ao longo de toda a cadeia transfusional, desde o dador até ao recetor e vice-versa, é obrigatória a implementação, em todos os Estados-Membros da União Europeia, de um sistema de hemovigilância. Segundo a Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro de 2003, hemovigilância é definida como “o conjunto de processos organizados de vigilância relacionados com graves incidentes ou reações registadas em dadores ou recetores, bem como o acompanhamento epidemiológico de dadores” (26).

O principal objetivo da hemovigilância é o aumento da segurança transfusional (32), alcançado através da prevenção da ocorrência e recorrência de reações e incidentes adversos relacionados com o processo transfusional (37). Para tal, são utilizados os conhecimentos e a experiência adquirida através da análise das notificações de incidentes e reações adversas às autoridades competentes (26) (4).

### 10.1 Complicações Transfusionais

As complicações transfusionais englobam as reações adversas e os incidentes adversos associados à transfusão. Podem ocorrer antes da transfusão, no seu decurso, imediatamente após o seu término ou ainda horas, dias ou meses mais tarde (37). São, então, classificadas em agudas se ocorrerem até 24 horas após a transfusão, ou em tardias (81).

Uma reação adversa consiste numa resposta ou efeito indesejado relacionado com a colheita ou administração de sangue ou hemocomponentes (84), que pode ser observada tanto em recetores como em dadores. As reações nos dadores incluem principalmente reações locais devidas à punção e reações vasovagais (37). As reações adversas nos recetores incluem infeções transmitidas pela transfusão, sobrecarga volémica (TACO – *Transfusion-associated circulatory overload*) e reações imunológicas. Estas últimas consistem principalmente em reações alérgicas, reações hemolíticas e lesão pulmonar (TRALI – *Transfusion-related Acute Lung Injury*) (81) (85).

Incidentes adversos são situações associadas a qualquer processo da cadeia transfusional que possam causar reações adversas no recetor ou no dador. São exemplos de incidentes adversos: erros de fenotipagem ABO, falhas na deteção de agentes infecciosos, incorreta rotulagem dos componentes e erros na identificação do recetor (37).

O principal foco da hemovigilância são as reações adversas observadas nos recetores. Sempre que é detetada a ocorrência de uma reação adversa durante a transfusão, esta deve ser

imediatamente interrompida, para que doente seja avaliado de forma a determinar a severidade da reação e para ser tratado adequadamente (37). A gravidade das reações é determinada com base numa escala, estabelecida pela ISBT e aceite internacionalmente, que classifica as reações em graus (1 – não grave, 2 – grave, 3 – ameaça vital, 4 – morte), de acordo com o dano que causam no recetor. É também importante avaliar, através de uma escala de imputabilidade, se a reação observada está realmente relacionada com a transfusão (84).

## **10.2 Sistema Português de Hemovigilância**

O Sistema Português de Hemovigilância (SPHv) foi implementado em 2008, na sequência da publicação do Decreto-Lei nº 267/2007, de 24 de julho, que transpôs para a legislação portuguesa as diretivas europeias relativas à hemovigilância. O funcionamento do sistema é da responsabilidade do IPST, em articulação com as entidades competentes nacionais e internacionais (86).

O Grupo Coordenador do SPHv utiliza o Portal da Hemovigilância ([www.hemovigilancia.net](http://www.hemovigilancia.net)) para desenvolver e divulgar o SPHv (87). Na área de acesso público deste portal, são divulgadas informações nacionais e internacionais sobre hemovigilância destinadas ao público em geral (88). O *website* permite também, através de uma área privada, de acesso restrito a notificadores de hemovigilância, a recolha de informação sobre a atividade transfusional portuguesa e sobre os eventos ocorridos. Todas as reações adversas graves e todos os incidentes adversos graves, ocorridos em qualquer etapa da cadeia transfusional, devem ser notificados pelos Serviços de Sangue ao IPST através desta área do portal (89). São consideradas reações adversas graves aquelas que causem a morte ou ponham a vida em perigo, conduzam a uma deficiência ou incapacidade ou que provoquem ou prolonguem a hospitalização ou a morbilidade (25).

Enquanto Estado-Membro da União Europeia, Portugal tem o dever de apresentar anualmente à Comissão Europeia um relatório sobre as notificações das reações e incidentes adversos graves ocorridos no ano anterior. O Relatório de Atividade Transfusional é elaborado pelo IPST em conjunto com a Direção-Geral de Saúde, com base nos relatórios anuais de atividades apresentados pelos Serviços de Sangue, Serviços de Medicina Transfusional e Pontos Transfusionalis. Os relatórios de atividades devem incluir, para além do número de incidentes e reações adversas graves notificadas, outros dados como, por exemplo, o número total de dadores, o número total de dádivas, a incidência e prevalência de marcadores de doenças infecciosas em dadores e o número de dádivas de sangue total não utilizadas (25).

### 10.3 Hemovigilância no Mundo

O termo “hemovigilância” foi utilizado pela primeira vez em França, em 1992. Este país foi pioneiro no desenvolvimento de um sistema de hemovigilância, motivado pelo escândalo do sangue contaminado com VIH e hepatite C nas duas décadas anteriores (5). Após a lei francesa ter determinado a obrigatoriedade da hemovigilância, em 1994, rapidamente outros países, como a Alemanha, a Grécia e o Reino Unido seguiram o exemplo e criaram os seus próprios sistemas (5) (90).

Hoje em dia, a hemovigilância é reconhecida mundialmente como um elemento essencial para a segurança do sangue, estando já implementados sistemas nacionais de hemovigilância em pelo menos 70 países. No entanto, os sistemas não são todos idênticos, existindo uma grande diversidade de modelos de sistemas. Em alguns países, devem ser notificadas todas as reações e incidentes adversos, enquanto noutros são notificados apenas os graves. Poderão ter de ser reportadas reações com qualquer grau de imputabilidade ou apenas as de imputabilidade demonstrada ou muito provável. A notificação pode ser ativa ou passiva, voluntária ou obrigatória, e o funcionamento do sistema centralizado ou descentralizado (5).

Devido à heterogeneidade verificada entre os vários sistemas de hemovigilância, cinco países (Bélgica, França, Luxemburgo, Portugal e Holanda) tomaram a iniciativa de trabalhar juntos nesta área, fundando, em 1998, a *European Hemovigilance Network* (90). Mais tarde, com a expansão da rede a outros países e continentes, passou a ser designada *International Hemovigilance Network* (91). Esta rede, que permite a cooperação entre os vários países de forma a otimizar os processos de hemovigilância no mundo e a maximizar a segurança de dadores e recetores, conta atualmente com 36 membros (92) (93).

Em 2008, a IHN criou uma base de dados internacional para a vigilância de reações e eventos adversos associados à dádiva e à transfusão de componentes sanguíneos – ISTARE (*International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events*) – de forma a facilitar a partilha de informação e a comparação entre os vários sistemas. Qualquer país com um sistema de hemovigilância pertencente à IHN, que recolha anualmente dados detalhados de hemovigilância, pode contribuir para o desenvolvimento desta base de dados (91).

A cooperação entre os vários países é ainda apoiada por outras organizações para além da IHN. Por exemplo, a ISBT *Working Party on Haemovigilance* propôs, em conjunto com a IHN, uma série de definições relacionadas com reações e incidentes adversos, de forma a uniformizar a sua classificação pelos vários países e tornar a informação recolhida comparável a nível internacional (84).

A OMS é outra organização que representa um papel importante na área da hemovigilância a nível internacional, através da prestação de apoio aos seus Estados-Membros. Destaca-se, entre o trabalho desenvolvido pela OMS nesta área, a elaboração de documentos orientadores da criação de sistemas de hemovigilância, como o “Guia para a criação de um sistema nacional de hemovigilância” e o *Aide-Mémoire* para ministros da saúde (94). Outra atividade desenvolvida pela OMS é a base de dados *WHO Global Database on Blood Safety*, cujo objetivo é a recolha e análise de dados de todos os países sobre a segurança do sangue e hemocomponentes. Os resultados desta análise são publicados no *Global Status Report on Blood Safety and Availability*, que fornece informações sobre o estado atual dos serviços de sangue, permitindo avaliar onde é necessário atuar para melhorar a segurança transfusional (95).

## 11 Conclusões e Perspetivas

A utilização de sangue e componentes sanguíneos em terapêutica reveste-se de uma enorme importância. Sendo o sangue responsável por várias funções essenciais para a sobrevivência do ser humano, a reposição de um componente sanguíneo em falta pode salvar a vida do doente.

Quando são utilizados hemocomponentes, é necessário garantir a máxima segurança do recetor, através da avaliação da compatibilidade sanguínea e da deteção de eventuais doenças infecciosas transmissíveis por transfusão. Apesar dos riscos associados à transfusão, será necessário utilizar sangue proveniente de doadores voluntários até que seja desenvolvido um substituto artificial eficaz. Atualmente, a única alternativa à utilização de sangue de outros indivíduos é a transfusão autóloga, que consiste na transfusão de sangue do próprio recetor. Contudo, nem sempre é possível recorrer a este tipo de transfusão.

A otimização da segurança transfusional é conseguida através do trabalho contínuo dos sistemas de hemovigilância. Para ser possível aperfeiçoar o seu funcionamento, é necessária a colaboração de todos os profissionais envolvidos no processo transfusional. A hemovigilância é já uma realidade em vários países, e a cooperação entre eles é fundamental para a melhoria contínua da segurança e eficácia transfusional no mundo.

Quanto à produção de medicamentos derivados do plasma humano, espera-se que nos próximos anos a utilização de plasma português para fracionamento aumente, de modo a conseguir-se atingir uma autossuficiência do país e evitar, assim, o desperdício de um recurso tão nobre.

## Referências Bibliográficas

1. Hospital da Luz. Especialidade Imunohemoterapia: O que é [Internet]. [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/servicos-e-medicos/especialidades/157/imunohemoterapia#tabp-0>
2. American Society of Hematology [Internet]. Blood Basics. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <https://www.hematology.org/Patients/Basics/>
3. Monteiro Á, Santos L, Figueiredo M, Alves MH, Tavares F, Maia MG, et al. Rede de Referência Hospitalar Imunohemoterapia [Internet]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/03/RRH-Imunohemoterapia-Para-CP-1.pdf>
4. Manual para Uso Ótimo do Sangue [Internet]. Optimal Blood Use Project. 2010. Available from: [http://ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO\\_DOCUMENTACAO/manual\\_para\\_uso\\_optimo\\_do\\_sangue.pdf](http://ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/manual_para_uso_optimo_do_sangue.pdf)
5. Liang WB, Zhang RY, Ye XF, Sun J, Xu J, Tan WB. The haemovigilance : the best quality management system of the transfusion chain? ISBT Sci Ser [Internet]. 2018;13(3):306–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/voxs.12419>
6. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 12<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
7. Chisakuta A, Lackritz E, McClelland B, Page R, Zetterström H. O Uso Clínico do Sangue na Medicina, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras [Internet]. Organização Mundial de Saúde. Genebra; Available from: [https://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Module\\_P.pdf?ua=1](https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf?ua=1)
8. Bain B, Bates I, Laffan M, Lewis SM. Dacie and Lewis Practical Haematology. 11th ed. Churchill Livingstone; 2011.
9. Turgeon ML. Clinical Hematology: Theory and Procedures. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
10. Daniels G. Human Blood Groups. 2nd ed. 2002;
11. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. National Center for

- Biotechnology Information (US). Bethesda (MD); 2005. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/pdf/Bookshelf\\_NBK2261.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/pdf/Bookshelf_NBK2261.pdf)
12. Table of blood group antigens [Internet]. International Society of Blood Transfusion. [cited 2019 May 28]. Available from: [http://www.isbtweb.org/fileadmin/user\\_upload/Working\\_parties/WP\\_on\\_Red\\_Cell\\_Immunogenetics\\_and/Table\\_of\\_blood\\_group\\_antigens\\_within\\_systems\\_v8.1\\_181111.pdf](http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/Table_of_blood_group_antigens_within_systems_v8.1_181111.pdf)
  13. Lawler SD, Berkman EM. Blood Group [Internet]. Encyclopaedia Britannica. [cited 2019 May 1]. Available from: <https://www.britannica.com/science/blood-group>
  14. Westhoff CM, Shaz BH. Chapter 23 - ABO and H Blood Group System. In: Transfusion Medicine and Hemostasis [Internet]. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2013. p. 149–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971647000239?via%3Dihub>
  15. Creative Diagnostics [Internet]. Blood Group Antibodies. [cited 2019 Jun 7]. Available from: <https://www.creative-diagnostics.com/blood-group-antibodies.htm>
  16. Mitra R, Mishra N, Rath GP. Blood groups systems. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):524–9.
  17. Westhoff CM, Reid ME. Chapter 7 - Rh, Kell, Duffy, and Kidd Antigens and Antibodies. In: Blood Banking and Transfusion Medicine: Basic Principles & Practice [Internet]. 2nd ed. Churchill Livingstone; 2007. p. 80–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06981-9.50012-0>
  18. Shaz BH, Roback JD. Chapter 25 - MNS and Duffy blood group systems. 1st ed. Transfusion Medicine and Hemostasis. Elsevier Inc.; 2009. 133–137 p.
  19. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby Immunology. 7th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2013.
  20. Young B, Woodford P, O'Dowd G. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014.
  21. Informação ao dador de sangue [Internet]. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE. 2016. Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/04/Mod.1-Dador-Sangue.pdf>



22. Doação de Sangue [Internet]. Serviço Nacional de Saúde. [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/doacao-de-sangue/>
23. Silva I. Hematologia I - 17<sup>a</sup> Aula Teórica. Mestrado em Análises Clínicas (12<sup>a</sup> ed). Lisboa; 2018.
24. Seja dador de sangue [Internet]. IPO Lisboa. [cited 2019 Jun 21]. Available from: <http://www.ipolisboa.min-saude.pt/porque-ajudar-o-ipo/seja-dador-de-sangue/>
25. Assembleia da República. Decreto-Lei nº 185/2015, de 2 de setembro [Internet]. Diário da República nº 171/2015 - I Série. 6788–6812 p. Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/540387/details/maximized>
26. Directiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Janeiro de 2003 [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0098&from=EN>
27. Lei nº 37/2012, de 27 de agosto [Internet]. Diário da República nº 165/2012 - I Série. Assembleia da República; 4701–4703 p. Available from: [http://www.ipst.pt/files/IPST/LEGISLACAO/Legislacao\\_Nacional/Legislacao\\_Sangue/Lei\\_37\\_2012.pdf](http://www.ipst.pt/files/IPST/LEGISLACAO/Legislacao_Nacional/Legislacao_Sangue/Lei_37_2012.pdf)
28. Contreras M. ABC of Transfusion [Internet]. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2009. Available from: [https://issuu.com/labtestksa/docs/abc.transfusion\\_\\_\\_4ed](https://issuu.com/labtestksa/docs/abc.transfusion___4ed)
29. Ser Dador [Internet]. IPST, IP. [cited 2019 Jun 29]. Available from: <http://ipst.pt/index.php/espaco-dador-de-sangue/ser-dador>
30. FDA. Complete List of Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays [Internet]. [cited 2019 Jul 15]. Available from: [https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/blood-donor-screening/complete-list-donor-screening-assays-infectious-agents-and-hiv-diagnostic-assays#HBsAg\\_Assays](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/blood-donor-screening/complete-list-donor-screening-assays-infectious-agents-and-hiv-diagnostic-assays#HBsAg_Assays)
31. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Circular Informativa Nº 002/CN-IPST,IP/14 [Internet]. 2014. Available from: [http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO\\_DOCUMENTACAO/CN\\_IPST\\_002\\_2014.pdf](http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/CN_IPST_002_2014.pdf)
32. Antunes E, Nascimento F, Rodrigues F, Duran JA, Figueiredo M, Amil M, et al. Imunohematologia: Recomendações [Internet]. 2<sup>a</sup> edição. Instituto Português do Sangue; 2008. Available from:

[http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO\\_DOCUMENTACAO/Imunohematologia.pdf](http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/Imunohematologia.pdf)

33. Imunohematologia [Internet]. Control Lab. 2014. Available from: [https://controllab.com/pdf/hemo\\_online\\_OrientacaoImunohematologia201410.pdf](https://controllab.com/pdf/hemo_online_OrientacaoImunohematologia201410.pdf)
34. Schmidt LC, Júnior MDC, Loures LF. Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh. Femina [Internet]. 2010 Jul;38:345–52. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n7/a1522.pdf>
35. Tholpady A, Bai Y. Antibody Screening: Test performance [Internet]. Medscape. [cited 2019 Jul 20]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1731232-overview#a3>
36. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, Elliott C, Haggas R, Jones J, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Transfus Med [Internet]. 2013;23:3–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3148.2012.01199.x>
37. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. Guide to the preparation , use and quality assurance of blood components [Internet]. 19th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2017. Available from: [http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO\\_DOCUMENTACAO/EDQM\\_Blood\\_transfusion\\_guide\\_19ed\\_2017\\_pub\\_PUBSD-89.pdf](http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/EDQM_Blood_transfusion_guide_19ed_2017_pub_PUBSD-89.pdf)
38. Tholpady A, Bai Y. Crossmatching: Test performance [Internet]. Medscape. [cited 1BC Jul 21]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1731279-overview#a3>
39. Lane D. Chapter 8 - Pre-transfusion Testing. In: Clinical Guide to Transfusion [Internet]. Canadian Blood Services; 2017. Available from: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/pre-transfusion-testing>
40. Amin NA, Bhasin R, Boukef K, Cruz J, Harrison G, Lloyd S, et al. Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment [Internet]. World Health Organization. Geneva; 2005. Available from: [https://www.who.int/bloodsafety/Manual\\_on\\_Management,Maintenance\\_and\\_Use\\_of\\_Blood\\_Cold\\_Chain\\_Equipment.pdf?ua=1](https://www.who.int/bloodsafety/Manual_on_Management,Maintenance_and_Use_of_Blood_Cold_Chain_Equipment.pdf?ua=1)
41. Blood transfusion safety: Processing of donated blood [Internet]. World Health

- Organization. [cited 2019 Jul 23]. Available from: [https://www.who.int/bloodsafety/testing\\_processing/components/en/](https://www.who.int/bloodsafety/testing_processing/components/en/)
42. Duran JA. Reunião de consenso para a revisão das directrizes para o uso clínico dos componentes sanguíneos. Rev Cient Clin Sagrada Esperança - nº 4 [Internet]. 2016; Available from: [http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO\\_DOCUMENTACAO/Rev\\_Cient\\_CSE\\_n4\\_consenso\\_para\\_revisao\\_directrizes\\_para\\_uso\\_clinico\\_componentes\\_sanguineos.pdf](http://www.ipst.pt/files/IPST/INFORMACAO_DOCUMENTACAO/Rev_Cient_CSE_n4_consenso_para_revisao_directrizes_para_uso_clinico_componentes_sanguineos.pdf)
  43. Haas FJLM, Rhenen DJ van, Vries RRP de, Overbeeke MAM, Novotny VMJ, Henny CP. Blood Transfusion Guideline [Internet]. Utrecht: CBO; 2011. Available from: [http://www.isbtweb.org/fileadmin/user\\_upload/blood-transfusion-guideline.pdf](http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/blood-transfusion-guideline.pdf)
  44. Hardwick J. Blood processing. In: ISBT Science Series [Internet]. Blackwell Publishing; 2008. p. 148–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-2824.2008.00195.x>
  45. Prokopchuk-Gauk O, Solh Z. Chapter 15 -CMV seronegative, irradiated and washed blood components. In: Clinical Guide to Transfusion [Internet]. Canadian Blood Services; 2017. Available from: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/cmv-seronegative-irradiated-and-washed-blood-components>
  46. Organização Mundial de Saúde. O Uso Clínico do Sangue - Manual de Bolso [Internet]. Genebra; Available from: [https://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Handbook\\_P.pdf?ua=1](https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Handbook_P.pdf?ua=1)
  47. Beckett MA, Callum J, Luz LT da, Schmid J, Funk C, Glassberg E, et al. Fresh whole blood transfusion capability for Special Operations Forces. Can J Surg [Internet]. 2015;58(3):153–6. Available from: <http://canjsurg.ca/supplement-the-canadian-armed-forces-supplement-on-military-medicine-caring-for-the-wounded-in-the-future/58-3-s153/>
  48. Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Bryant B, Chen J, et al. Whole Blood Transfusion (CPG ID:21). Jt Trauma Syst Clin Pract Guidel (JTS CPG) [Internet]. 2018; Available from: [https://jts.amedd.army.mil/assets/docs/cpgs/JTS\\_Clinical\\_Practice\\_Guidelines\\_\(CPGs\)/Whole\\_Blood\\_Transfusion\\_15\\_May\\_2018\\_ID21.pdf](https://jts.amedd.army.mil/assets/docs/cpgs/JTS_Clinical_Practice_Guidelines_(CPGs)/Whole_Blood_Transfusion_15_May_2018_ID21.pdf)

49. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Relatório de Atividade Transfusional e Sistema Português de Hemovigilância 2017 [Internet]. Lisboa; 2018. Available from: [http://www.hemovigilancia.net/files/RA\\_2017\\_VF1.3.pdf](http://www.hemovigilancia.net/files/RA_2017_VF1.3.pdf)
50. Barra A, Costa C, Cardoso E. Transusão de componentes sanguíneos e derivados [Internet]. 2<sup>a</sup> ed. Serviço de Sangue e Medicina Transfusional Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE; 2015. Available from: <https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1429/1/I7833> Pocketbook\_Transusão %28110x145%29.pdf
51. Direção-Geral de Saúde. Norma nº 038/2012 de 30/12/2012. 2012; Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0382012-de-30122012-png.aspx>
52. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Guia para o uso de Hemocomponentes [Internet]. 2<sup>a</sup> ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_uso\\_hemocomponentes\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf)
53. Clarke G. Chapter 2 - Blood Components. In: Clinical Guide to Transfusion [Internet]. Canadian Blood Services; 2017. Available from: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/blood-components>
54. Direção-Geral de Saúde. Norma nº 010/2012 de 16/12/2012. 2012;1–7. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0102012-de-16122012-png.aspx>
55. Braga F. Boletim do CIM: Medicamentos derivados do plasma humano. Rev da Ordem dos Farm [Internet]. 2013;107. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-abr-jun-2013/>
56. World Health Organization. WHO Recommendations for the Production, Control and Regulation of Human Plasma for Fractionation [Internet]. WHO Technical Report Series No 941, Annex 4. 2007. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js19650en/>
57. Assembleia da República. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República nº 167/2006 - I Série. 6297–6383 p.

58. Micromedex® (electronic version). Albumin Human [Internet]. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 Aug 16]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
59. Infarmed. Infomed - Base de dados de medicamentos [Internet]. [cited 2019 Aug 16]. Available from: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
60. Resumo das Características do Medicamento: Alburex 20. 2011; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=37453&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37453&tipo_doc=rcm)
61. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of hepatitis B immunoglobulins. 2015; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-hepatitis-b-immunoglobulins\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-hepatitis-b-immunoglobulins_en.pdf)
62. Resumo das Características do Medicamento: Rhophylac. 2014; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=36000&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36000&tipo_doc=rcm)
63. Micromedex® (electronic version). Rho(D) Immune Globulin [Internet]. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 Aug 15]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
64. Resumo das Características do Medicamento: Tetagam P. 2007; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=43717&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43717&tipo_doc=rcm)
65. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 2018; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf)
66. Resumo das Características do Medicamento: Octagam. 2019; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=32101&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32101&tipo_doc=rcm)
67. Resumo das Características do Medicamento: Octanate. 2018; Available from:

- [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=51219&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51219&tipo_doc=rcm)
68. Resumo das Características do Medicamento: Aimafix. 2011; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=37389&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37389&tipo_doc=rcm)
  69. Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congénitas. Hemofilia: o que é? [Internet]. [cited 2019 Aug 16]. Available from: <http://aphemofilia.pt/disturbios-hemorragicos/hemofilia/o-que-e/>
  70. Resumo das Características do Medicamento: Haemate P. 2018; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30385&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30385&tipo_doc=rcm)
  71. Resumo das Carcterísticas do Medicamento: Beriplex. 2015; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=56426&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56426&tipo_doc=rcm)
  72. Resumo das Características do Medicamento: Cluvot. 2015; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=57030&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=57030&tipo_doc=rcm)
  73. Resumo das Características do Medicamento: Fibryga. 2019; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=610524&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=610524&tipo_doc=rcm)
  74. Resumo das Características do Medicamento: Artiss. 2015; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=44794&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44794&tipo_doc=rcm)
  75. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. Blood Transfus [Internet]. 2009;7(4):325–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782811/>
  76. Resumo das Características do Medicamento: Antitrombina III Baxalta. 2019; Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=33267&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33267&tipo_doc=rcm)

77. Resumo das Características do Medicamento: Respreeza. 2015; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/respreeza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_pt.pdf)
78. Resumo das Características do Medicamento: Cinryze. 2016; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinryze-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_pt.pdf)
79. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Programa Estratégico Nacional de Fracionamento de Plasma Humano 2015-2019. Elenco de Medidas [Internet]. 2015. Available from: [http://ipst.pt/files/IPST/INTRUMENTOS\\_GESTAO/ProgramaEstrategicoNac.Frac.PlasmaHumano2015-2019.pdf](http://ipst.pt/files/IPST/INTRUMENTOS_GESTAO/ProgramaEstrategicoNac.Frac.PlasmaHumano2015-2019.pdf)
80. Octapharma entrega ao IPST os primeiros medicamentos derivados do fracionamento do plasma português. News Farma [Internet]. 2019 Jan 7; Available from: <https://www.newsfarma.pt/noticias/7448-octapharma-entrega-ao-ipst-os-primeiros-medicamentos-derivados-do-fracionamento-do-plasma-portugues.html>
81. United Kingdom Blood Services. Handbook of Transfusion Medicine [Internet]. 5th ed. Norfolk D, editor. TSO; 2013. Available from: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook>
82. Walunj A, Babb A, Sharpe R. Autologous blood transfusion. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain [Internet]. 2006;6(5):192–6. Available from: <https://academic.oup.com/bjaed/article/6/5/192/337094>
83. Sikorski RA, Rizkalla NA, Yang WW, Frank SM. Autologous blood salvage in the era of patient blood management. Vox Sang [Internet]. 2017;112(6):499–510. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.12527>
84. Popovsky M, Robillard P, Schipperus M, Stainsby D, Tissot J-D, Wiersum-Osselton J. Proposed Standard Definitions for Surveillance of Non Infectious Adverse Transfusion Reactions [Internet]. ISBT Working Party on Haemovigilance. International Haemovigilance Network. 2013. Available from: [https://www.isbtweb.org/fileadmin/user\\_upload/Proposed\\_definitions\\_2011\\_surveillance\\_non\\_infectious\\_adverse\\_reactions\\_haemovigilance\\_incl\\_TRALI\\_correction\\_2013.pdf](https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Proposed_definitions_2011_surveillance_non_infectious_adverse_reactions_haemovigilance_incl_TRALI_correction_2013.pdf)

85. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Algoritmos de notificação de Reações Adversas em Recetores Sistema Português de Hemovigilância. 2016; Available from: <http://www.hemovigilancia.net/docs/Algoritmos.pdf>
86. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Sistema Português de Hemovigilância [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <http://ipst.pt/index.php/sistema-portugues-de-hemovigilancia>
87. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. SPHv: Quem somos [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <http://www.hemovigilancia.net/index.php/101-quemsomos/150-quem-somos>
88. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. Sistema Português de Hemovigilância | Transparência [Internet]. [cited 2019 Aug 25]. Available from: [http://ipst.pt/index.php/95-ipst-newsletter/335-sistema-portugues-de-hemovigilancia-transparencia?fbclid=IwAR3OTLw-\\_LU3KtchDrXTDaQTGX1bB43lHIJ96VYv-LbaWjxHSaWqh6w\\_dNk](http://ipst.pt/index.php/95-ipst-newsletter/335-sistema-portugues-de-hemovigilancia-transparencia?fbclid=IwAR3OTLw-_LU3KtchDrXTDaQTGX1bB43lHIJ96VYv-LbaWjxHSaWqh6w_dNk)
89. Instituto Português do Sangue e da Transplantação. SPHv: Objetivo [Internet]. SPHv - Hemovigilância. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <http://www.hemovigilancia.net/index.php/102-objectivo/149-objectivo>
90. Faber J-C. Worldwide overview of existing haemovigilance systems. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2004;31:99–110. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501414>
91. Politis C, Wiersum JC, Richardson C, Robillard P, Jorgensen J, Renaudier P, et al. The International Haemovigilance Network Database for the Surveillance of Adverse Reactions and Events in Donors and Recipients of Blood Components : technical issues and results. *Vox Sang* [Internet]. 2016;111(4):409–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vox.12447>
92. International Hemovigilance Network. About: Mission, Vision & Strategic goals [Internet]. [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://www.ihn-org.com/about/mission-vision-strategic-goals/>
93. International Hemovigilance Network. Membership: Current members [Internet]. [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://www.ihn-org.com/membership/current-members/>
94. World Health Organization. Blood transfusion safety: Haemovigilance [Internet]. [cited



2019 Aug 29]. Available from: <https://www.who.int/bloodsafety/haemovigilance/en/>

95. World Health Organization. Blood transfusion safety: Global database on blood safety [Internet]. [cited 2019 Aug 29]. Available from: [https://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/en/](https://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/)